

RENATO VALENTE DE ALMEIDA

**RESERVA FUNCIONAL RENAL, EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA,
PROTEÍNA TRANSPORTADORA DO RETINOL E ELETRÓLITOS NA
AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA INCIPIENTE**

Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Doutor, Curso de Pós-
Graduação em Medicina Interna, Área
Nefrologia, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Gastão Rocha de
Carvalho

CURITIBA
2001



PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores Dr. Rui Toledo Barros, Dr. Aparecido Bernardo Pereira, Dr. Waldir Eduardo Garcia, Dr. Rogério Andrade Mulinari, e Dr. José Gastão Rocha de Carvalho, sobre a Tese de Doutorado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada por Renato Valente de Almeida, intitulada: "RESERVA FUNCIONAL RENAL, EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA, PROTEÍNA TRANSPORTADORA DO RETINOL E ELETROLITOS NA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA INCIPIENTE".

A Banca Examinadora considerou que Renato Valente de Almeida apresentou trabalho adequado para Tese de Doutorado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe Conceito "A" correspondente ao Grau "10", sendo pois unanimemente recomendado a Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de DOUTOR EM MEDICINA e a publicação da tese em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 17 de dezembro de 2001.


Dr. Rui Toledo Barros


Dr. Aparecido Bernardo Pereira


Dr. Waldir Eduardo Garcia


Dra. Rogério Andrade Mulinari


Dr. José Gastão Rocha de Carvalho

Ao Professor José Gastão Rocha de Carvalho,
que possibilitou a continuidade de minha
formação acadêmica.

À memória de meu pai, Felix do Rego Almeida;
à minha mãe, Nely, e a minhas irmãs Cristina e
Elizabeth, por todo o amor e carinho recebidos.

Aos pacientes com lúpus eritematoso e
comprometimento renal, alvo maior de nossos
esforços.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

- ao Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho, carinhosamente Dr. Gastão, orientador deste trabalho e pioneiro dos estudos sobre reserva renal em nosso meio, a idéia básica, a análise estatística e o incentivo;
- ao Prof. Dr. Rogério Andrade Mulinari, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde – UFPR, a amizade, o exemplo acadêmico e a assessoria na execução deste trabalho;
- ao Prof. Dr. Lineu César Werneck, Professor Titular de Neurologia da UFPR, o apoio e o estímulo ao meu ingresso no Curso de Doutorado;
- ao Dr. Hamilton Calderari Leal, Diretor-Presidente do Hospital Santa Cruz – Curitiba, a oportunidade profissional extra-acadêmica;
- ao Prof. Dr. Aparecido Bernardo Pereira, Chefe do Laboratório de Imunopatologia Renal da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), as dosagens de proteína transportadora do retinol urinária;
- à Dra. Mônica da Silveira, Chefe da Seção de Bioquímica do Laboratório Central do HC-UFPR, a realização das dosagens bioquímicas do estudo;
- às Dras. Flávia Kazumi Shibata e Gislaine Custódio Piovezam, do Laboratório de Medicina Nuclear do HC-UFPR, a dosagem da albumina urinária;
- às funcionárias Lúcia Lemiszka e Valéria Knapp, secretárias do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da UFPR, a amizade e apoio recebidos;
- às bibliotecárias Áurea Costin e Simone de Santis, da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde – UFPR, o auxílio na bibliografia e na formatação do trabalho.

Eduquer c'est d'abord instruire.

Princípio do Humanismo

França séc. XVI

Science sans conscience

n'est que ruine de l'âme.

François Rabelais

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	x
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1 RESERVA FUNCIONAL RENAL.....	5
2.1.2 Manobras que aumentam o fluxo plasmático renal e o índice de filtração glomerular.....	7
2.1.3 Mecanismos que levam ao funcionamento da reserva funcional renal.....	9
2.1.3.1 Alteração da retroalimentação túbulo-glomerular.....	9
2.1.3.2 Hormônio do crescimento.....	9
2.1.3.3 Glucagon.....	10
2.1.3.4 Prostaglandinas.....	11
2.1.3.5 Óxido nítrico.....	11
2.1.3.6 Efeito multifatorial.....	12
2.2 RESERVA FUNCIONAL RENAL NA DOENÇA.....	12
2.2.1 Hiperfiltração na nefropatia diabética incipiente.....	12
2.2.2 A reserva funcional renal em outras condições específicas.....	20
2.3 COMPROMETIMENTO RENAL NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	29
2.3.1 A nefrite lúpica incipiente ou subclínica.....	30
2.3.2 Avaliação clínico-laboratorial da nefrite lúpica incipiente.....	31
2.3.2.1 Microalbuminúria e proteína transportadora do retinol urinária.....	31
2.3.2.2 Determinação da função renal.....	33
3 OBJETIVOS.....	37
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38
4.1 PACIENTES.....	38
4.2 METODOLOGIA.....	39
4.2.1 Protocolo do estudo de reserva funcional renal.....	39
4.2.2 Avaliação laboratorial.....	40
4.2.3 Testes sorológicos.....	42

4.2.4	Dosagem de microalbuminúria.....	43
4.2.5	Dosagem da proteína transportadora do retinol urinária.....	44
4.3	BIÓPSIA RENAL.....	45
4.4	GRUPO CONTROLE.....	47
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
5	RESULTADOS.....	48
5.1	DA SELEÇÃO DE PACIENTES.....	48
5.1.1	Pacientes que foram a óbito.....	48
5.1.2	Pacientes que desenvolveram comprometimento renal clínico-laboratorial.....	51
5.2	PROTOCOLO DO ESTUDO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL.....	56
5.2.1	Dados demográficos.....	56
5.2.2	Dados clínico-laboratoriais.....	56
5.2.2.1	Índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico.....	56
5.2.2.2	Dosagem da fração C3 e do complemento hemolítico total.....	56
5.2.2.3	Anticorpos anti-dsDNA.....	57
5.2.3	FASE BASAL.....	57
5.2.3.1	Índice de filtração glomerular.....	57
5.2.3.2	Microalbuminúria.....	57
5.2.3.3	Fração excretada de sódio e natriurese.....	58
5.2.3.4	Proteína transportadora do retinol urinária	58
5.2.3.5	Bioquímica sérica.....	60
5.2.3.6	Bioquímica urinária.....	60
5.2.4	FASE PÓS-ESTIMULAÇÃO.....	61
5.2.4.1	Índice de filtração glomerular.....	61
5.2.4.2	Microalbuminúria.....	62
5.2.4.3	Fração excretada de sódio e natriurese.....	62
5.2.4.4	Proteína transportadora do retinol urinária	64
5.3	COMPARAÇÃO DOS DADOS DO PROTOCOLO DE RESERVA RENAL COM A CLASSE HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA.....	64
5.3.1	Classe I.....	64
5.3.2	Classe OMS IIA.....	65
5.3.3	Classe OMS IIB.....	66
5.4	COMPARAÇÃO DOS DADOS DO PROTOCOLO DE ACORDO COM O AUMENTO PERCENTUAL NA RESERVA FUNCIONAL RENAL.....	69
5.4.1	Pacientes com aumento percentual na RFR maior que 10%.....	69

5.4.2	Pacientes com aumento percentual na RFR menor que 10%.....	70
6	DISCUSSÃO.....	72
6.1	DA SELEÇÃO DE PACIENTES.....	72
6.1.1	Pacientes que foram a óbito.....	72
6.1.2	Pacientes que desenvolveram comprometimento renal clínico-laboratorial.....	76
6.2	PROTOCOLO DO ESTUDO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL.....	79
6.2.1	Dados demográficos.....	79
6.2.2	Dados clínicos.....	81
6.2.2.1	índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico.....	81
6.2.2.2	Dosagem da fração C3 e do complemento hemolítico total.....	82
6.2.2.3	Anticorpos anti-dsDNA.....	84
6.2.3	FASE BASAL.....	85
6.2.3.1	índice de filtração glomerular.....	85
6.2.3.2	Microalbuminúria.....	86
6.2.3.3	Fração excretada de sódio e natriurese.....	87
6.2.3.4	Proteína transportadora do retinol urinária.....	88
6.2.3.5	Bioquímica sérica.....	89
6.2.3.6	Bioquímica urinária.....	89
6.2.4	FASE PÓS-ESTIMULAÇÃO.....	90
6.2.4.1	índice de filtração glomerular.....	90
6.2.4.2	Microalbuminúria.....	91
6.2.4.3	Fração excretada de sódio e natriurese.....	93
6.2.4.4	Proteína transportadora do retinol urinária.....	95
6.3	COMPARAÇÃO DOS DADOS DO PROTOCOLO DE RESERVA RENAL COM A CLASSE HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA.....	96
6.3.1	Classe OMS IIA.....	96
6.3.2	Classe OMS IIB.....	98
6.4	COMPARAÇÃO DOS DADOS DO PROTOCOLO DE ACORDO COM O AUMENTO PERCENTUAL NA RESERVA FUNCIONAL RENAL.....	101
7	CONCLUSÕES.....	107
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	109
	ANEXOS.....	127

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CLASSIFICAÇÃO MODIFICADA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE PARA PATOLOGIA DA NEFRITE LÚPICA.....	46
TABELA 2	DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS E DE BIÓPSIA RENAL DOS PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA INCIPIENTE, MARÇO - AGOSTO DE 97.....	49
TABELA 2	DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS E DE BIÓPSIA RENAL DOS PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA INCIPIENTE, MARÇO - AGOSTO DE 97 (CONTINUAÇÃO).....	50
TABELA 3	PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL, DADOS LABORATORIAIS DA FASE BASAL E DA FASE PÓS-ESTIMULAÇÃO NO GRUPO CONTROLE E GRUPO LES.....	59
TABELA 4	PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL, COMPARAÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS DA FASE BASAL E DA FASE PÓS ESTIMULAÇÃO ENTRE GRUPO CONTROLE E GRUPO LES.....	63

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Conceito funcional do índice de filtração glomerular (IFG). Representação esquemática.....	2
Figura 2	Paciente S.T.S – Biópsia renal mostrando glomerulonefrite mesangial. O glomérulo mostra alargamento mesangial segmentar com aumento no número de células e matriz mesangial. Os túbulos e o interstício se encontram preservados. Metenamina argêntica-ácido periódico, aumento X 400.....	52
Figura 3	Paciente C.S. – Biópsia renal mostrando glomerulonefrite mesangial. Existe alargamento e proliferação mesangial mais evidentes e maior aumento no número de células e na matriz mesangial. Hematoxilina-eosina, aumento X 400.....	54
Figura 4	Paciente D.C. – Biópsia renal mostrando glomerulonefrite proliferativa difusa. Existe aumento na proliferação celular e esclerose, com sinéquias na cápsula de Bowman, “alças de arame” proeminentes e atrofia tubular. Hematoxilina-eosina, aumento X 200.....	55
Figura 5	Comparação do IFG entre Classes OMS IIA e IIB.....	67
Figura 6	Comparação do IFG corrigido entre Classes OMS IIA e IIB.....	68
Figura 7	Paciente M.A.A.A. – Radiografia de tórax de 07/12/1998 mostrando doença fibrocavitária grave em lobo pulmonar médio, nódulos e infiltrados pneumônicos difusos compatíveis com tuberculose pulmonar avançada.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C3	-	Terceiro componente do complemento
CH50	-	Complemento hemolítico total
DMID	-	Diabetes mellitus insulino-dependente
dsDNA	-	<i>double-stranded</i> DNA (ácido desoxirribonucleico de dupla hélice)
EEC	-	Espaço extracelular
FAN	-	Fator antinuclear
FeNa ⁺	-	Fração excretada de sódio
FF	-	Fração de filtração
FPR	-	Fluxo plasmático renal
GN	-	Glomerulonefrite
GNPE	-	Glomerulonefrite pós-estreptocócica
GNPI	-	Glomerulonefrite pós-infecciosa
I ¹²⁵	-	Isótopo iodo 125
IECA	-	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IF	-	Imunofluorescência
IFG	-	índice de filtração glomerular
IgA	-	Imunoglobulina da classe A
IGF-1	-	<i>Insulin-like growth factor-1</i> (fator de crescimento insulina-símile tipo 1)
IgG	-	Imunoglobulina da classe G
IgM	-	Imunoglobulina da classe M
LES	-	Lúpus eritematoso sistêmico
μALB	-	Microalbuminúria
μEq/mg creat	-	Microequivalente por miligrama de creatinina
μg/mg creat	-	Micrograma por miligrama de creatinina
MO	-	Microscopia óptica
Na _u	-	Natriurese
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PGE	-	Prostaglandina E
PGF	-	Prostaglandina F
RBP	-	<i>Retinol binding protein</i> (proteína transportadora do retinol)
RFR	-	Reserva funcional renal

<i>SLEDAI</i>	-	<i>Systemic lupus erythematosus activity index</i> (índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico)
TB	-	Tuberculose
UFPR	-	Universidade Federal do Paraná

RESUMO

Realizou-se o presente estudo a fim de determinar as modificações induzidas pela infusão de aminoácidos na depuração da creatinina e na excreção urinária de albumina, de proteína transportadora do retinol e de eletrólitos; e suas correlações com os achados morfológicos renais em pacientes com nefrite lúpica incipiente (ou subclínica). Foram avaliados o índice de filtração glomerular (IFG: depuração de creatinina), a microalbuminúria (μ ALB), a fração excretada de sódio (FeNa^+) e a natriurese (Na_u) em 25 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (grupo LES: classe I=3, classe IIA=12, classe IIB=10) e em 15 controles, na urina de 24 horas e em amostras de urina tomadas durante ingestão líquida e infusão parenteral de aminoácidos. A proteína transportadora do retinol (*RBP*) urinária foi avaliada apenas no grupo LES. A infusão de aminoácidos induziu aumento significativo no IFG, na μ ALB, na FeNa^+ e Na_u tanto no grupo controle quanto no grupo LES. Entretanto o IFG estimulado foi maior no grupo LES do que no controle; e a μ ALB basal ($\mu\text{g/ml}$) e a μ ALB estimulada ($\mu\text{g/ml} - \mu\text{g/mg}$ creatinina) também foram significativamente mais elevadas no grupo LES que no grupo controle. A dosagem de *RBP* urinária no grupo LES não mostrou valor basal maior que $0,4 \mu\text{g/ml}$ e diminuiu significativamente durante a infusão de aminoácidos. Quando relacionados os dados de função renal aos achados de biópsia renal no grupo LES, verificou-se que os portadores de GN classe IIB apresentavam IFG basal maior que os pacientes com GN classe IIA. O grupo com aumento percentual na reserva funcional renal (RFR) menor que 10% apresentou IFG basal maior e IFG estimulado menor que o grupo com aumento percentual maior que 10%. Os achados sugerem que os pacientes com LES e nefrite incipiente apresentam RFR similar a do grupo controle, visto o aumento significativo no IFG durante a infusão de aminoácidos. Entretanto a maior excreção de μ ALB – tanto a basal quanto a estimulada – é indicação de permeabilidade glomerular alterada no grupo LES. O IFG basal aumentado no grupo com GN classe IIB sugere que a hiperfiltração precede a diminuição da função renal em pacientes com formas mais graves de nefrite lúpica incipiente.

Palavras-chaves: nefrite lúpica, reserva funcional renal, microalbuminúria, proteína transportadora do retinol urinária, biópsia renal.

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the changes in the creatinine clearance and in the urinary excretion of albumin, retinol-binding protein and electrolytes induced by amino-acids infusion, and their relationship between the extent and severity of renal morphological lesions in patients with subclinical lupus nephritis. In 25 lupus patients (SLE group: class I=3, class IIA=12, class IIB=10) and in 15 controls, glomerular filtration rate (GFR: creatinine clearance – ml/min/1.73m²), microalbuminuria (μ ALB) and sodium excretion (FENa⁺/Na_u) were evaluated on a 24-hour urine collection and on urine specimens taken after and during both an oral water load and an amino-acids infusion. The urinary retinol-binding protein (RBP) was evaluated only in the SLE group. The patients were divided in groups according to the WHO classification of lupus nephritis and to the renal functional reserve (RFR) magnitude. Both in the SLE group and controls there was a significant increase in GFR, μ ALB, FENa⁺ and Na_u after the amino-acids infusion. The SLE group showed significantly higher stimulated GFR than controls; and higher basal and stimulated values for μ ALB [μ g/min] and μ ALB [μ g/mg creatinine], respectively. Urinary RBP in the SLE group showed no basal value above 0.4 μ g/ml and after stimulation it resulted significantly decreased. When we related these data to the renal biopsy findings, we found that class IIB patients showed higher basal GFR than class IIA patients. In the group of patients with RFR of less than 10%, basal GFR was significantly higher and after stimulation it was significantly lower than in patients with RFR of more than 10%. The results suggest that in patients with subclinical lupus nephritis, amino-acids infusion elicits an increase in GFR which indicates the presence of RFR that is similar to controls. Although RFR was not a parameter of disease severity in the SLE group, the presence of higher mean-values for μ ALB – both basal and stimulated – suggests altered glomerular permselectivity in these patients. Higher basal GFR in class IIB patients suggests that hyperfiltration precedes the decline of renal function in patients with more severe forms of subclinical lupus nephritis.

Key words: lupus nephritis – renal functional reserve – microalbuminuria – urinary retinol binding protein – renal biopsy

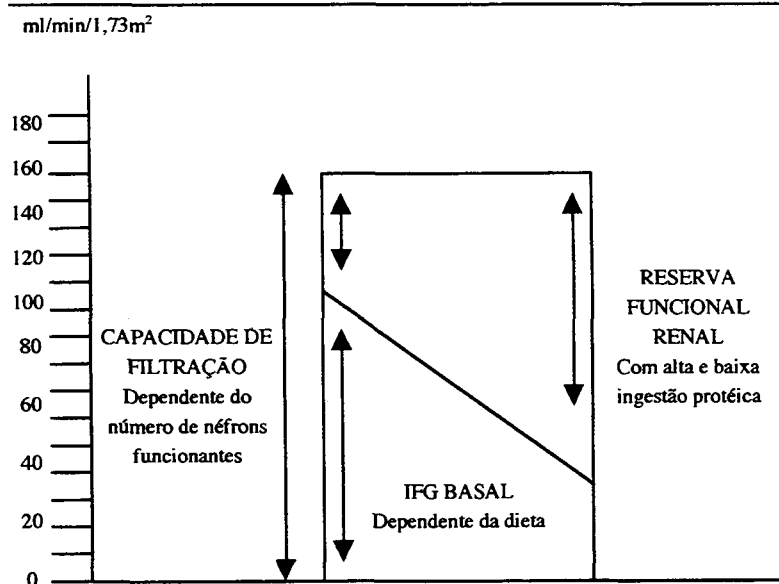
1 INTRODUÇÃO

A contribuição de fatores hemodinâmicos para a gênese da lesão renal tem recebido atenção considerável nos últimos anos. Na década de 80, BRENNER et al. (1982) sugeriram que a hiperfiltração glomerular causava quebra da integridade da barreira glomerular, resultando em proteinúria, acúmulo de depósitos mesangiais e eventualmente esclerose glomerular, iniciando ou acelerando dessa forma a perda de função renal. Entretanto, como o índice de filtração glomerular (IFG) é uma função fixa e se correlaciona bem com o grau de lesão no parênquima renal, BOSCH et al. (1983) demonstraram que uma carga via oral de proteínas poderia ser usada para estimular o IFG acima do seu estado basal, revelando dessa forma a capacidade de filtração e a reserva funcional renal (RFR). Manutenção ou redução no IFG após carga protéica, absoluta ou relativa, indica ausência de RFR, que pode ser equivalente à hiperfiltração, e sugere que os néfrons disponíveis estão funcionando em sua capacidade máxima (BOSCH et al., 1986). O IFG basal depende do nível de trabalho dos néfrons intactos e é em parte consequência da quantidade de proteína ingerida ao dia (**figura 1**).

Já é sabido que microalbuminúria (μ ALB) pode ser prenúncio de desenvolvimento de proteinúria clínica, de insuficiência renal crônica, e é índice de morbidade e mortalidade cardiovascular principalmente nos diabéticos do tipo 1 (VIBERTI et al., 1982; MOGENSEN, 1984). Durante os últimos anos houve interesse crescente pelo estudo da relevância clínica da μ ALB e de seu valor prognóstico em outras doenças, tais como hipertensão arterial (BIGAZZI e BIANCHI, 1995), artrite reumatóide (PEDERSEN et al., 1995) e esclerose sistêmica (DAWNAY et al., 1992). Estudos realizados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) sem doença

renal clínica têm mostrado que é freqüentemente elevada a excreção urinária de albumina (YAMADA et al., 1980; TERAÍ et al., 1987; COTTIERO et al., 1995; BATTLE-GUALDA et al., 1996), e sua causa foi atribuída a nefropatia mesangial (YAMADA et al., 1980). No estudo de portadores de LES sem doença renal clínica realizado por ALMEIDA et al. (1999), a μ ALB não foi marcador de gravidade da lesão histológica renal, apesar de ter sido elevada em 34% dos casos. Em pacientes com LES sem comprometimento renal clínico-laboratorial ainda não se determinou se uma sobrecarga protéica cursa com aumento de albumina na excreção urinária, traduzindo alteração na permeabilidade glomerular.

FIGURA 1 – Conceito funcional do IFG



Representação esquemática do conceito funcional do IFG. Capacidade de filtração representa o grau máximo de função. Em indivíduos normais, a capacidade de filtração é de aproximadamente 160 ml/min/1,73m². Em pacientes com doença renal a capacidade de filtração diminui na proporção do dano no parênquima renal. IFG basal representa o volume de trabalho do órgão em uma dada ingestão dietética. Reserva renal é a diferença entre esses dois valores, e indica o volume de trabalho do rim.

FONTE: Modificado de BOSCH, 1995.

Disfunção tubular renal tem sido relatada em pacientes com LES. Recentemente, SESSO et al. (1994) demonstraram aumento nas concentrações urinárias de proteína transportadora do retinol (*RBP*) numa grande proporção de pacientes com LES, mais freqüentemente nos casos associados com nefrite ativa, comparados àqueles com doença renal estável ou ausente. Adicionalmente, em alguns casos, a concentração urinária de *RBP* diminuiu concomitantemente à melhora clínica. GUY et al. (1997) compararam a excreção urinária de albumina e de *RBP* em pacientes com LES sem evidência de doença renal clínica e observaram que aumento na excreção urinária de albumina e de *RBP* poderia indicar nefropatia subclínica. Até a presente data, não foi estudado o comportamento da *RBP* urinária pós-estimulação parenteral com aminoácidos em pacientes com nefrite lúpica incipiente, o que indicaria nesses casos o componente tubular da lesão renal pelo LES.

À biópsia renal, quase todos os pacientes com LES apresentam anormalidades histológicas (HOLLICRAFT et al., 1976) e, algumas vezes, lesões proliferativas graves não detectáveis em exames clínico-laboratoriais de rotina (MAHAJAN et al., 1977). Anormalidades nas biópsias renais de pacientes com LES sem comprometimento clínico-laboratorial indicam ocorrência de nefrite lúpica, descrita como nefrite incipiente ou subclínica, já caracterizada em outros estudos (HOLLICRAFT et al., 1976; CAVALLO et al., 1977). Considerando que a ocorrência de doença renal é fator prognóstico de gravidade em pacientes com LES (APPEL et al., 1987; GISNEL, 1992), é importante avaliar nesses casos tanto as anormalidades histológicas quanto a função renal. Entretanto, a não ser que alterações de biópsia renal sejam evidentes (por ex.: depósitos subendoteliais ultraestruturais), é geralmente impossível de distinguir os pacientes que vão apresentar nefrite lúpica leve (mesangial, OMS classe II) e quais vão

para formas mais graves de GN lúpica (DOMOTO et al., 1980). Deve-se lembrar, no entanto, que a biópsia renal não é um procedimento totalmente sem riscos e que seu emprego rotineiro em uma segunda ocasião não é aconselhado.

Em conclusão, apesar dos grandes progressos obtidos nos últimos anos para a compreensão da nefrite lúpica, ainda não existe um exame laboratorial que possa ser empregado de rotina como marcador de alterações morfológicas precoces em pacientes com LES e nefrite incipiente. Talvez a determinação da RFR, associada a dosagem de μ ALB, de RBP urinária e outros eletrólitos possa vir a identificar qual é o componente de lesão renal (glomerular, tubular ou ambas) que determina modificações da função renal na nefrite incipiente e verificar se as variações nas respostas do IFG, da μ ALB e da *RBP* urinária à sobrecarga protéica precedem outras manifestações de lesão renal em pacientes com LES, conhecimento esse útil no diagnóstico precoce de formas mais graves de nefrite lúpica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 RESERVA FUNCIONAL RENAL

“Reserva funcional renal” (RFR), descrita pela primeira vez numa publicação feita por BOSCH et al. (1983), foi definida como a habilidade do rim em aumentar sua capacidade de operação sob certas exigências. Nesse estudo, treze indivíduos com idade variando entre 25 e 30 anos tiveram aferida sua depuração de creatinina nas 24h. Naqueles com ingestão protéica regular foram encontrados os seguintes valores: depuração média de creatinina $110,4 \pm 13,1$ ml/min, creatinina plasmática em jejum $0,97 \pm 0,12$ mg/dl e excreção urinária de creatinina 1.519 ± 302 mg/24h. Nos indivíduos vegetarianos a depuração de creatinina foi significativamente menor, com média de $67,9 \pm 22,9$ ml/min, enquanto a creatinina plasmática foi menor mas não alcançou significância estatística, e a excreção urinária de creatinina foi de 831 ± 287 mg/24h. Observou-se também progressivo aumento na depuração da creatinina quando a ingestão protéica foi aumentada progressivamente nos indivíduos normais: foi de $101,4 \pm 8,6$ ml/min com 40 g de proteína ao dia, $107,5 \pm 10,5$ ml/min com 70 g e $127,0 \pm 14,3$ ml/min com 90 g. Encontradas variações diurnas na depuração da creatinina, verificou-se que elas se correlacionavam com o horário das refeições, indicando que a depuração de creatinina apresenta picos e vales durante o dia e que a depuração das 24 h representa o valor médio desses picos e vales. Esse estudo veio confirmar a influência da ingestão protéica no IFG e a noção de que RFR constitui um teste clínico rápido para avaliar a hipótese de hiperfiltração e seu papel deletério na progressão da doença renal (BOSCH et al., 1983).

Entretanto o uso corriqueiro desse conceito limita “capacidade de operação” ao IFG e o fluxo plasmático renal (FPR), excluindo assim todas as situações em que as funções tubulares estão sendo estimuladas. É sabido que várias condições implicam aumento do IFG e do FPR: carga protéica via oral ou infusão parenteral de aminoácidos, gravidez, hipertrofia renal compensatória, queimaduras e diabetes mellitus. Tal conhecimento não é recente. Em 1944 PITTS escreveu: “... a infusão parenteral de aminoácido glicina duplica rapidamente e reverte aquelas mudanças na circulação renal que são observadas em um período de horas após uma refeição com proteínas, e permite a pronta investigação das mudanças no tono renal que lhes servem como base” (PITTS, 1944).

O interesse recente pela RFR foi sem dúvida suscitado pela hipótese formulada pelo grupo da Universidade de Harvard sobre os efeitos nocivos da hiperfiltração. “Estamos intrigados pela possibilidade de que pressões e fluxos intra-renais aumentados associados com alimentação arbitrária contribuam para a esclerose glomerular associada com a idade freqüentemente observada em modelos experimentais [e de que] o preço biológico da adaptação à alimentação arbitrária seja aceitável na ausência de diabetes, doenças renais primárias ou perda cirúrgica da massa renal” (HOSTETTER et al., 1981; BRENNER et al., 1982; HOSTETTER et al., 1982). Entretanto, as elevações mais pronunciadas na pressão e fluxo glomerular associadas com as condições descritas anteriormente podem acelerar o desenvolvimento de esclerose glomerular, levando a rápida perda de função renal. Infelizmente, os tratamentos atuais disponíveis para insuficiência renal crônica, que incluem controle da hipertensão arterial sistêmica, de infecção do trato urinário e do hiperparatireoidismo secundário, fazem pouco para interromper os mecanismos

hemodinâmicos que contribuem para a progressão da insuficiência renal crônica. Deve-se esperar que tratamentos adicionais que enfoquem a prevenção do fluxo e das pressões glomerulares excessivas sejam introduzidos, num esforço de conter a evolução progressiva da doença renal clínica. Um primeiro passo óbvio, já sugerido por ADDIS em 1948, deve ser a redução precoce da ingestão protéica no curso da doença renal (citado por BRENNER et al., 1982).

Reserva funcional renal não é indicador da quantidade de tecido renal remanescente. No entanto sua determinação pode ser uma fração constante do IFG ou pode diminuir mais rapidamente que o IFG. Em ambas as situações ela não serve como marcador da função renal residual. Considerando a hipótese de que a hiperfiltração seja nociva para o tecido renal remanescente, pode-se aventar a prescrição de uma dieta baixa em proteínas a fim de evitar a hiperfiltração. Estudos da RFR em pacientes com LES sem comprometimento renal clínico-laboratorial – inexistentes até a presente data – viriam a tornar claro o tipo de alteração na hemodinâmica renal desses indivíduos.

2.1.2 AVALIAÇÃO DA RESERVA FUNCIONAL RENAL: MANOBRAS QUE AUMENTAM O FLUXO PLASMÁTICO RENAL E O ÍNDICE DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

É sabido que várias manobras podem aumentar o IFG e o FPR: ingestão protéica via oral, infusão de aminoácidos, infusão de glucagon e infusão de dopamina. Entretanto não parece possível estabelecer distinção entre a estimulação máxima e a submáxima do IFG e do FPR.

Uma carga de proteína via oral foi utilizada pela primeira vez por PITTS, em 1944, e desde 1983 o grupo de BÖSCH vem repetidamente utilizando esse estímulo, administrando 70 a 80 g de proteína via oral, sob forma de carne de gado cozida, num período de 30 min. Os valores máximos do IFG e do FPR foram obtidos após 1-2 h. Similarmente, em 1986, o grupo de HOSTETTER empregou um bife de carne magra de gado na quantidade de 3,5 g/kg de peso corporal. Infusões de aminoácidos têm sido utilizadas desde o pioneiro trabalho de PITTS (1944). A taxa de administração varia entre 1 e 8 mg/kg/min, e a duração da infusão entre 45 min e 18 h. Os valores máximos do IFG e do FPR foram observados entre 15 e 180 min após o início da infusão. A tendência atual entre os pesquisadores é de utilizar misturas de aminoácidos, apesar de aminoácidos isolados (alanina, arginina, glicina) já terem sido utilizados (AMIEL et al., 1992).

Desde o trabalho de LEVY e STARR (1972), já se sabe que a infusão de glucagon na dose mínima de 4 ng/kg/min aumenta o FPR e o IFG, e que a infusão de dopamina aumenta o FPR e, menos marcadamente, o IFG. Dopamina e aminoácidos quando infundidos simultaneamente têm efeitos aditivos na hemodinâmica renal (TER WEE et al., 1986).

Determinação prática da RFR pode ser alcançada com qualquer um dos quatro estímulos mencionados. A depuração da creatinina ou da inulina ou da polifruetosamina e do paramino-hipurato é aferida antes, durante e após o estímulo. A ingestão hídrica é útil para garantir um bom débito urinário de forma a minimizar erros relacionados ao esvaziamento vesical incompleto (AMIEL et al., 1992).

2.1.3 MECANISMOS QUE LEVAM AO FUNCIONAMENTO DA RESERVA FUNCIONAL RENAL

2.1.3.1 Alteração da retroalimentação túbulo-glomerular

Em 1985, SENEY e WRIGHT demonstraram experimentalmente que a administração crônica de dieta rica em proteínas diminuía o mecanismo de retroalimentação túbulo-glomerular em razão de menor estímulo na mácula densa, consequência do aumento na reabsorção de sódio e cloreto no ramo ascendente espesso da alça de Henle. BOUBY et al. (1988) deram uma explicação estrutural para a reabsorção aumentada de sódio e cloreto ao demonstrar que uma dieta rica em proteínas poderia induzir uma hipertrofia do ramo ascendente. Deve-se notar, entretanto, que, apesar da importância desses achados resultantes da administração a longo prazo de dieta hiperprotéica, eles não explicam por si só o aumento agudo no IFG e no FPR observado nos primeiros minutos após a ingestão de carga protéica ou infusão de aminoácidos (VIBERTI et al. 1987).

2.1.3.2 Hormônio do crescimento

Já foi claramente demonstrado que há aumento rápido e transitório na secreção do hormônio de crescimento após uma carga de aminoácidos e que sua administração aumenta o FPR e o IFG (KNOPF et al. 1965). Entretanto, HIRSCHBERG et al. (1989) comprovaram que esse aumento no IFG é tardio e secundário a um aumento na liberação de *IGF-1*. De fato, a infusão de *IGF-1* em ratos mostrou aumentar o IFG e o FPR, efeito esse que era bloqueado por um anti-inflamatório não-esteróide (indometacina), mas não por um análogo do hormônio de crescimento (somatostatina).

2.1.3.3 Glucagon

A participação do glucagon na RFR se baseia em quatro evidências: (I) a administração de aminoácidos estimula a liberação de glucagon pelo pâncreas; (II) o glucagon exógeno mimetiza o efeito hemodinâmico renal dos aminoácidos; (III) o bloqueio da liberação endógena de glucagon pela somatostatina evita o aumento do FPR e do IFG induzido pelos aminoácidos; (IV) a infusão de aminoácidos não aumenta o IFG ou o FPR em pacientes pancreatectomizados, enquanto o glucagon exógeno aumenta o IFG (FRIEDLANDER et al., 1990; PREMEN et al., 1990).

O mecanismo pelo qual o glucagon exerce seu efeito é ainda desconhecido. Um efeito direto na vasculatura renal foi sugerido a partir dos resultados obtidos por OKAMURA, MIYAZAKI, TODA (1986), que mostraram um relaxamento de artérias renais isoladas induzido por hormônio, possivelmente através da geração de AMP cíclico. Entretanto, quando infundido na artéria renal, o glucagon não alterou o FPR e o IFG em humanos, sugerindo um possível efeito indireto – talvez hepático – independente da liberação de glicose na circulação (PREMEN, 1987).

O papel do fígado na vasculatura renal foi sugerido pelos seguintes fatos: a infusão portal de aminoácidos induz vasodilatação renal; a infusão de aminoácidos não afetou o IFG em pacientes com hepatopatia; o glucagon foi incapaz de aumentar o IFG em modelos experimentais com cirrose e ascite (ALVESTRAND e BERGSTRÖM, 1984; PREMEN, 1986). Verificada a participação do fígado na vasculatura renal, ZIMMERMAN et al. (1988) isolaram um fator do sangue venoso hepático, semelhante à serotonina, que aumentava a tensão contrátil das vênulas gástricas; além disso, observaram que concentração desse fator aumentava quando o sangue era coletado após infusão intragástrica de aminoácidos. Finalmente, verificou-se que o glucagon

também pode atuar através da alteração na retroalimentação túbulo-glomerular, aumentando a reabsorção de sódio e de cloreto no ramo ascendente espesso da alça de Henle (BAILLY, ROINEL, AMIEL, 1984).

2.1.3.4 Prostaglandinas

Já foi repetidamente demonstrado que as prostaglandinas são mediadores do aumento do FPR e do IFG causado por ingestão protéica ou infusão de aminoácidos: LEVINE et al. (1986) mostraram que a inibição da síntese de prostaglandinas evitava os efeitos hemodinâmicos provocados por sobrecarga de albumina em ratos; por sua vez, HIRSCHBERG et al. (1988) observaram o mesmo efeito quando da infusão de aminoácidos em seres humanos; além disso, nesse mesmo estudo demonstraram que a inibição da síntese de prostaglandinas evitava o aumento no FPR e no IFG induzido pelo glucagon. Por outro lado, podem existir interações entre prostaglandinas e serotonina: KNAUSS e ABBOUD (1986) demonstraram que esta última estimula a síntese de PGE_2 e prostaciclina nas células mesangiais; e segundo BLACKSHEAR, ORLANDI, HOLLENBERG (1986) a inibição da síntese de prostaglandinas reverte a vasodilatação renal induzida pela serotonina em vasoconstrição sustentada.

2.1.3.5 Óxido Nítrico

Os marcantes efeitos hemodinâmicos renais de substâncias que sabidamente induzem a produção de óxido nítrico, tais como a bradicinina e a acetilcolina, sugeriram um possível papel dessa substância na vasodilatação e hiperfiltração renais associadas à infusão de aminoácidos, ingestão de carne vermelha e de dietas hiperprotéicas. Os dados obtidos a partir da inibição em longo e curto prazo da síntese de óxido nítrico

através de análogos da L-arginina, fornecem grande evidência para essa hipótese. Também foi demonstrado que a maior quantidade de óxido nítrico devido a maior disponibilidade da óxido nítrico sintase endotelial (*ecNOS*) contribui para a gênese da hiperfiltração glomerular em fase precoce da nefropatia diabética (VEELKEN et al., 2000). A produção de óxido nítrico é provavelmente um dos componentes de uma série de eventos que envolvem hormônios intestinais e pancreáticos e outros fatores gerados localmente. Assim sendo, a modulação da L-arginina dietética poderá ser uma importante intervenção terapêutica na prevenção da lesão renal aguda ou crônica (KING, 1995).

2.1.3.6 Efeito multifatorial

O determinismo das modificações hemodinâmicas pode de fato envolver outros fatores. Assim sendo, CASTELLINO et al. (1988) concluem de um estudo experimental em cães que o aumento do FPR e do IFG necessita da existência simultânea de hiperaminoacidemia e concentrações circulantes aumentadas de hormônio de crescimento, glucagon e insulina.

2.2 RESERVA FUNCIONAL RENAL NA DOENÇA

2.2.1 Hiperfiltração da nefropatia diabética incipiente

A hiperfiltração da nefropatia diabética precoce tem sido associada a uma demanda permanente da RFR. Considerável interesse tem sido suscitado pelos possíveis mecanismos implicados na hiperfiltração no diabetes em razão da associação entre hiperfiltração precoce e insuficiência renal tardia no curso da doença (MOGENSEN, 1986). Os mecanismos possivelmente envolvidos são: hiperglicemia,

hiperglucagonemia, aumento da síntese renal de *IGF-1* e prostaglandinas, aumento da concentração plasmática do peptídeo atrial natriurético, aumento da ingestão protéica e aumento no tamanho renal. Um papel principal do glucagon e do hormônio de crescimento na hiperfiltração no diabetes parece improvável por inexistir correlação entre as concentrações plasmáticas desses hormônios e os valores do IFG. No que concerne ao *IGF-1* produzido pelo rim, o aumento precoce de sua síntese no momento da instalação do diabetes pode contribuir à hiperfiltração e à hipertrofia renal (GLUCK e KLAHR, 1991).

O primeiro estudo de RFR em diabéticos foi realizado por LAUER et al. (1984), que observaram diminuição no IFG em resposta a uma refeição com proteínas, sem levar em conta o nível inicial de função renal. Foram estudados 10 pacientes diabéticos, entre eles 5 sem evidência clínica de doença renal (grupo 1), 2 com proteinúria e IFG basal normal (grupo 2) e 3 com IFG basal diminuído (grupo 3). Para o teste de sobrecarga protéica, amostras de sangue e urina foram coletadas 1h antes (IFG basal) e 120 min após ingestão de carga protéica via oral (IFG teste). Corrigido o IFG pela superfície corporal, a resposta à carga protéica nos diabéticos foi comparada à de um grupo de 12 controles normais. Com base nos resultados obtidos, os autores concluíram que todos os pacientes diabéticos mostraram queda no IFG após a carga protéica, mesmo aqueles sem evidência de doença renal, e que a sobrecarga protéica pode revelar as alterações hemodinâmicas que ocorrem precocemente no curso da nefropatia diabética (LAUER et al., 1984).

Com o propósito de definir quais são as modificações hemodinâmicas mediadoras da resposta aguda a uma carga protéica via oral em pacientes com diabetes mellitus, BOSCH et al. (1986) estudaram um grupo de 18 portadores da

doença. Após a ingestão de 1,0-1,5 g/kg/dia de proteína, o IFG aferido pela depuração da creatinina endógena caiu significativamente de 102 ml/min para 77,1 ml/min. Essa queda no IFG demonstrada em diabéticos parece depender do IFG basal, pois quanto maior o IFG basal, maior a queda do IFG pós-teste. Esse fato seria relacionado ao permanente estado de vasodilatação das arteríolas aferentes renais, nas quais a sobrecarga protéica seria incapaz de promover maior vasodilatação, diminuindo assim a RFR em diabéticos. Observou-se também que, apesar da queda no IFG, o FPR permaneceu o mesmo em todos os pacientes diabéticos, independentemente de serem ou não insulino-dependentes ou de apresentarem ou não evidências clínicas de nefropatia diabética. Isso poderia ser resultado tanto de aumento na pressão total de ultrafiltração quanto de diminuição na permeabilidade e/ou superfície de filtração glomerular (BOSCH et al., 1986)

O aumento no IFG, que pode ser observado após ingestão protéica ou infusão de aminoácidos, é também atribuído à vasodilatação da arteríola aferente. Uma vez que os valores do IFG em indivíduos normais são equivalentes aos de pacientes diabéticos bem controlados, é possível que a administração de aminoácidos tenha menor efeito no IFG em pacientes diabéticos do tipo 1 bem controlados devido à vasodilatação aferente pré-existente. TER WEE et al. (1987) confirmaram que a hiperfiltração glomerular nesses pacientes não se deve um estado de vasodilatação, pois o aumento no IFG induzido pela dopamina em controles normais não diferiu daquele ocorrido em diabéticos (13,5% vs. 10,8%). O estudo também investigou o efeito da infusão de aminoácidos em controles e em diabéticos e observou que o aumento no IFG foi menor nos diabéticos quando comparados aos controles (6,9% vs. 13,2%). Houve significativa correlação negativa entre a alteração percentual no IFG induzida pelos aminoácidos e

o IFG basal em diabéticos. O aumento do IFG durante a infusão combinada de baixa dose de dopamina e aminoácidos pode ser explicado pelo fato de que a vasodilatação eferente causada pela dopamina e a vasodilatação aferente causada pelos aminoácidos são aditivas, levando a um aumento no fluxo sanguíneo glomerular e na pressão hidrostática do capilar glomerular (TER WEE et al., 1987).

SLOMOWITZ et al. (1988) realizaram um estudo para investigar se pacientes com DMID e função renal normal tinham resposta hemodinâmica alterada à infusão de aminoácidos quando pré-tratados com captopril, inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA). Os pacientes foram divididos em três grupos, que receberam infusões de aminoácidos via endovenosa em duas ocasiões, com duração de 20 min cada, separadas por um intervalo de 240 min. O grupo 1 (6 indivíduos normais) e o grupo 2 (6 diabéticos) receberam captopril (12,5mg) 120 min antes do início da segunda infusão, enquanto o grupo 3 (4 diabéticos) não recebeu captopril. Os diabéticos apresentavam tanto o FPR quanto o IFG basais normais. No grupo 1 o aumento máximo do FPR foi significativo e similar em ambas as infusões (23% vs. 15%); modificações máximas no IFG também foram significativas e similares (20% vs. 20%). No grupo 2 o aumento máximo no FPR e no IFG com a primeira infusão foi de 28% e 23%, respectivamente. Após o captopril, os aumentos no FPR e no IFG foram significativamente maiores do que os da primeira infusão ($64 \pm 8\%$, $p < 0.002$, e $67 \pm 9\%$, $p < 0.02$, respectivamente). No grupo 3, não houve diferença tanto no FPR quanto no IFG nem na primeira nem na segunda infusão. Os resultados indicaram que captopril aumentava a resposta hemodinâmica renal a uma carga de aminoácidos em pacientes diabéticos mas não em controles normais e que essa resposta talvez se devesse a um aumento da atividade intra-renal da angiotensina II.

Com o propósito de comparar o efeito de uma carga protéica nas alterações funcionais renais em pacientes diabéticos e em normais; e para investigar o papel do glucagon e das prostaglandinas nestas alterações, FIORETTO et al. (1990) estudaram a resposta renal a uma carga via oral de proteína sob forma de carne vermelha cozida em 19 controles e em 35 pacientes com DMID sob euglicemia. Observaram que o IFG basal foi 14% maior nos pacientes diabéticos e que a ingestão protéica induziu um aumento de 18% no IFG em pacientes normais, significativamente maior que o aumento de 9% observado nos diabéticos. A carga protéica produziu significativo aumento tanto nos níveis circulantes de glucagon quanto nos níveis urinários de prostaglandinas em pacientes controles, mas não nos diabéticos. Já a albuminúria aumentou significativamente tanto nos indivíduos normais quanto nos diabéticos, mas esse aumento foi significativamente maior no último grupo. Em 5 pacientes controles, a administração de indometacina aboliu a resposta do IFG, do glucagon, das prostaglandinas e da albuminúria à sobrecarga protéica. Em 5 pacientes diabéticos, selecionados pela pouca resposta do IFG e do glucagon à ingestão protéica, a reposição de glucagon em níveis pós-prandiais aumentou o nível de prostaglandinas vasodilatadoras renais e restaurou a resposta normal do IFG. Assim sendo, parece que as prostaglandinas vasodilatadoras são os efetores finais da resposta hemodinâmica e albuminúrica renal à ingestão protéica. Provavelmente esse aumento nas prostaglandinas é mediado sob condições fisiológicas por um aumento no glucagon. Os pacientes diabéticos têm uma resposta hemodinâmica renal diminuída à ingestão protéica, o que se deve à deficiência relativa de glucagon e ao aumento na síntese glomerular de prostaglandinas, fatores esses que podem contribuir para a hiperfiltração

Muitos pacientes com DMID têm aumento precoce no IFG e no volume renal durante a evolução da doença e ambas as características podem constituir fator de risco para o desenvolvimento, mais tarde, de nefropatia diabética (MOGENSEN e CHRISTENSEN, 1984). A causa desses fenômenos ainda é desconhecida, mas sabe-se que eles podem ser secundários a resposta renal aumentada à elevação dos níveis de aminoácidos plasmáticos que ocorre quando a ingestão protéica é excessiva, fator que sabidamente aumenta a filtração glomerular e o FPR em indivíduos normais (HOSTETTER, RENNKE, BRENNER, 1982). Por sua vez, a hiperglicemia se mostrou fator contribuinte para a piora da hiperfiltração. WOODS et al. (1987) demonstraram em modelo animal que a hiperglicemia diminuía a auto-regulação e aumentava o FPR e o IFG através de um mecanismo de retroalimentação túbulo-glomerular ativado pela diminuição do aporte de sódio à mácula densa. Sabe-se também que hipertrofia e hiperfiltração estão intimamente relacionadas, mas não se demonstrou redução do volume renal após melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes. Dessa forma, TUTTLE et al. (1991) aferiram o IFG e o FPR após jejum de uma noite e durante a infusão de aminoácidos em 12 pacientes com DMID e em 9 indivíduos normais. Os pacientes diabéticos foram estudados em hiperglicemia, em euglicemia após infusão de insulina por 36 h e após terapia intensiva com insulina por 3 semanas. O volume renal foi aferido por ultra-sonografia antes e depois do período de terapia intensiva com insulina. O IFG e o FPR foram normais após o jejum quando os pacientes estavam hiperglicêmicos, e após a infusão de aminoácidos o IFG e o FPR aumentaram mais significativamente nos diabéticos do que nos normais. A infusão de insulina por 36 h nos diabéticos não alterou o IFG ou o FPR, nem antes nem durante a infusão de aminoácidos. Após três semanas de tratamento com insulina, o IFG e o FPR após a

infusão de aminoácidos eram similares àqueles dos indivíduos normais. O volume renal, que era significativamente maior nos pacientes com diabetes do que nos normais, diminuiu significativamente nos pacientes diabéticos após o tratamento com insulina. Assim sendo, convencionalmente tratados, os pacientes com DMID com função renal normal enquanto jejum têm respostas hemodinâmicas renais aumentadas à infusão de aminoácidos. O decréscimo concomitante nessas respostas hemodinâmicas e no volume renal com o controle glicêmico rigoroso sugerem que esses fenômenos se relacionam com o estado metabólico, o que tornaria prudente evitar dietas ricas em proteínas em pacientes com DMID (TUTTLE et al., 1991).

A questão do quanto os pacientes com DMID têm RFR normal merece atenção por duas razões: a primeira, pelo fato de a RFR ser dependente do IFG basal e, assim sendo, do estadio da nefropatia diabética, o que pode ser observado quando o IFG e a RFR pós-estimulação estão diminuídos em consequência de IFG basal supranormal, condição freqüente no início do diabetes; a segunda, pelo fato de tanto o IFG quanto a RFR dependerem da ingestão dietética e do controle rigoroso do diabetes mellitus (JONES & VIBERTI, 1995). Essas razões podem ser a provável explicação dos resultados conflitantes dos estudos anteriores de RFR, que utilizaram tanto a ingestão protéica via oral quanto a infusão de aminoácidos em grupos heterogêneos de diabéticos com ingestão protéica e controle metabólico desigual. De acordo com os grupos e condições, os aumentos relatados no IFG pós-estimulação eram não significativos sem RFR (LAUER et al., 1984; BOSCH et al., 1986; FIORETTO et al., 1990); ou significativos mas menores que nos controles com RFR reduzida (TER WEE et al.; 1987); ou similares aos controles com RFR normal (SLOMOWITZ et al., 1988; TUTTLE et al., 1991).

A falta de consistência entre os resultados anteriores e o fato de que nenhum estudo considerou a resposta ao estímulo de acordo com o grau de diminuição da função renal, motivaram SACKMANN et al. (1998) a estudar separadamente e a comparar a capacidade de pacientes diabéticos em diferentes estadios da doença para demonstrar a RFR. Foram estudados 33 pacientes com DMID em controle glicêmico e metabólico similar, comparados com 12 indivíduos controles. Realizaram-se 8 depurações de creatinina de 1 h cada, antes, durante e após a estimulação com infusão de aminoácidos (4,5 mg/kg/min). A RFR foi calculada como a diferença entre o IFG basal e o IFG estimulado. Nos 14 pacientes diabéticos normotensos e normoalbuminúricos, a média do IFG basal foi maior enquanto a RFR foi significativamente menor do que nos controles. Em 10 pacientes normotensos com história de 16 anos de diabetes e com μ ALB, o IFG basal e a RFR eram similares aos dos controles. Em 9 pacientes com história de 23 anos de diabetes e que desenvolveram proteinúria e hipertensão, o IFG basal foi significativamente menor que nos controles. Houve também diminuição significativa da resistência vascular renal durante a infusão de aminoácidos em pacientes normotensos com μ ALB e nos controles, o que não foi observado nos pacientes com excreção normal de albumina ou com proteinúria. Os resultados indicam que pacientes diabéticos normotensos e com μ ALB mantêm RFR normal, enquanto a RFR é diminuída ou suprimida nos estadios opostos da doença, o que demonstra hiperfiltração glomerular tanto no DMID precoce sem comprometimento renal quanto na nefropatia diabética instalada, mas não no DMID com nefropatia incipiente. A resposta normal à infusão de aminoácidos em pacientes diabéticos normotensos e com μ ALB sugere que a perda da RFR não é um fenômeno precoce durante a doença renal do diabetes.

Pelos estudos aqui revisados, ainda não ficou estabelecido se a μ ALB precede ou não as alterações no IFG e, por consequência, a diminuição da RFR; e ainda faltam estudos a longo-prazo para determinar se intervenções, como controle glicêmico rigoroso, dieta hipoprotéica ou uso de inibidores da enzima conversora, podem reverter essas alterações hemodinâmicas.

2.2.2 Reserva funcional renal em outras condições específicas

Existem poucos estudos sobre a RFR em condições específicas que não o diabetes mellitus. Os estudos pioneiros de BOSCH et al. (1983, 1984 e 1986) se detiveram em avaliar grupos de pacientes de acordo com suas funções renais e não em comparar a RFR em grupos com diagnósticos idênticos.

Em 1985, RODRIGUEZ-ITURBE et al. investigaram a capacidade de aumento do IFG aferido pela depuração de creatinina, após uma sobrecarga via oral de proteína em 44 indivíduos normais, em 25 doadores renais submetidos a nefrectomia e em 35 pacientes com história de af aguda pós-infecciosa (GNPI). A média da depuração de creatinina basal nos três grupos foi similar, mas a depuração pós-ingestão protéica foi significativamente menor nos doadores renais e nos pacientes com GNPI. O quociente entre a depuração basal e a pós-estimulação também foi menor nesses últimos. Nos indivíduos normais, o grau da mudança foi inversamente relacionado à depuração da creatinina basal. Essa resposta relativa foi menor em doadores renais e em pacientes com GNPI, conferindo a esses pacientes uma capacidade de RFR diminuída, talvez relacionada ao número diminuído de néfrons funcionantes sob condições de relativa hiperfiltração (RODRIGUEZ-ITURBE, HERRERA, GARCIA, 1985).

O estudo de FLANIGAN et al. (1968) mostrou que indivíduos normais após nefrectomia unilateral apresentavam um aumento transitório de 70% no IFG e que essa elevação seria resultado do estado de vasodilatação no rim remanescente. A fim de determinarem se essa adaptação estaria presente em doentes renais com inflamação ou esclerose glomerular, BEUKHOF et al. (1985) infundiram baixa dose de dopamina em 32 pacientes com nefropatia por IgA com ou sem diminuição do IFG basal. Aferiram o IFG e o FPR pós-estimulação e observaram que nos pacientes com nefropatia por IgA e $\text{IFG} \geq 73 \text{ ml/min/1,73m}^2$ o IFG aumentou e a fração de filtração diminuiu após a infusão de dopamina. Quanto maior o IFG basal, maior o aumento no IFG pós-infusão de dopamina. Já os pacientes com $\text{IFG} \leq 73 \text{ ml/min/1,73m}^2$ não apresentaram modificação substancial no IFG pós-estimulação. Esses resultados estão de acordo com o fato de que a diminuição no IFG implica uso progressivo da capacidade de filtração de reserva, o que leva a um permanente estado de hiperfiltração glomerular e proteinúria; e que essa reserva se exaure quando o IFG diminui abaixo de $73 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

A avaliação da RFR em pacientes com nefrite lúpica subclínica foi o objetivo do estudo de HERRERA-ACOSTA et al. (1987) que investigaram não só a presença de alterações hemodinâmicas renais, em especial a hiperfiltração, que poderia contribuir para a progressão da lesão renal, bem como sua possível relação com a síntese de prostaglandinas. Foram estudados 10 pacientes com nefrite subclínica e 13 indivíduos normais, nos quais se aferiu a excreção urinária de prostaglandinas, a atividade plasmática de renina e a RFR pelo IFG antes e depois da ingestão aguda de proteína sob forma de caseína (1 g/kg). Os estudos se repetiram após os pacientes receberem 150 mg/d de indometacina por 4 dias. Foi demonstrado que nos doentes com LES

houve aumento significativo da excreção de PGE_2 na urina e da concentração de renina plasmática; o IFG basal nesses pacientes mostrou-se significativamente diminuído quando comparado ao dos controles normais, mas a resposta à ingestão protéica foi normal. A administração de indometacina suprimiu a excreção urinária de prostaglandinas e a atividade plasmática de renina em ambos os grupos, mas nos controles ela não modificou a resposta hemodinâmica renal; já nos pacientes com LES a indometacina não diminuiu o IFG basal mas suprimiu totalmente a resposta à ingestão aguda de proteínas. Os resultados demonstram que nos pacientes com LES a função renal se encontra discretamente diminuída apesar de se manter normal a RFR, a qual depende criticamente da integridade da síntese de prostaglandinas. A supressão crônica destes mediadores induz a um estado de hiperfiltração que pode contribuir para a progressão da lesão renal.

Em vista da hipótese de que a RFR se correlaciona diretamente com o número de glomérulos funcionantes e inversamente com o número de glomérulos lesados (HOSTETTER et al., 1981), ZUCCALÀ et al. (1989) avaliaram a RFR em pacientes com glomerulonefrite (GN) demonstrada em biópsia, com número variado de glomérulos esclerosados, e em pacientes com massa renal reduzida após vários graus de ablação cirúrgica, a fim de verificar a suposta correlação inversa entre a capacidade do rim para aumentar o IFG após a ingestão de proteínas e a extensão da massa renal remanescente. Foram estudados três grupos de pacientes: o primeiro era composto de 20 pacientes com doença glomerular demonstrada por biópsia renal com 15 a 70% de glomérulos esclerosados (grupo 1); o segundo consistia de 10 pacientes com rim único (grupo 2) e o terceiro de 5 pacientes com ablação cirúrgica de mais de 50% do tecido renal (grupo 3). Vinte e quatro indivíduos sadios foram estudados como controles

normais. O aumento percentual no IFG após a ingestão protéica nos controles não diferiu daquela apresentada nos três grupos de pacientes, apesar da diferença significativa no IFG basal entre os grupos (72 ± 28 ml/min no grupo 1, 81 ± 20 ml/min no grupo 2 e 45 ± 10 ml/min no grupo 3) quando comparados aos controles (113 ± 11 ml/min). Não se encontrou correlação negativa entre o IFG e a percentagem de glomérulos esclerosados (grupo 1) e entre IFG e a extensão de tecido renal remanescente nos outros dois grupos. Em conclusão, os dados não confirmaram que a RFR esteja necessariamente diminuída ou ausente em pacientes com número reduzido de glomérulos funcionantes, nem suportam a hipótese de hiperfiltração constante nos glomérulos remanescentes. As conclusões obtidas de outros estudos realizados nos glomérulos de superfície de algumas cepas de ratos após nefrectomia extensa podem não ser aplicáveis aos glomérulos humanos, e outros fatores além da hiperfiltração podem contribuir para a progressão da insuficiência renal (ZUCCALÁ et al., 1989).

Com a finalidade de elucidar como se modifica a RFR em pacientes com nefropatia por IgA com evoluções clínicas distintas e se existe aumento na função tubular após a administração de aminoácidos, BACH et al. (1994) investigaram 7 pacientes com nefropatia por IgA demonstrada por biópsia e redução discreta na função renal e 2 pacientes com a mesma entidade e síndrome nefrótica. A depuração da inulina e do paraamino hipurato foi usada para avaliar o IFG e o FPR; o aporte de fluido tubular proximal e distal e sua reabsorção foram aferidos pela depuração do lítio, antes e depois da infusão de solução de aminoácidos. Os resultados foram comparados aos de um grupo de 9 controles. O IFG e o FPR aumentaram significativamente durante a infusão de aminoácidos no grupo controle e em pacientes com síndrome nefrótica, ao passo que a fração de filtração permaneceu constante. Os pacientes sem síndrome

nefrótica tinham IFG basal de 93 ml/min e apresentavam RFR levemente diminuída, o que indicava função renal preservada, apesar de biópsias renais mostrarem alterações diversas, que variavam desde proliferação celular mesangial até esclerose glomerular e atrofia tubular. A depuração e a fração excretada de lítio aumentaram significativamente em ambos os grupos, enquanto o volume reabsorvido de fluidos no túbulo proximal não se alterou. Isso pode ser indicador de uma “reserva funcional tubular”, ou seja, da capacidade de adaptação do rim à hiperfiltração no que concerne à função tubular aferida pela depuração do lítio. Dois pacientes com nefropatia por IgA e síndrome nefrótica mostraram marcada diminuição na função glomerular e tubular e perda da RFR após a infusão de aminoácidos. O achado mais marcante da biópsia renal desses pacientes foi a nefroesclerose, talvez responsável pela redução da função renal. Pelos resultados descritos, os autores concluem que a função glomerular e tubular na nefropatia por IgA sem síndrome nefrótica não está significativamente diminuída quando comparada à de indivíduos saudáveis, e que uma RFR quase normal pode ser aferida apesar das diversas alterações da biópsia renal; mas consideram necessários estudos prospectivos longitudinais para estimar a progressão e o prognóstico da doença (BACH et al., 1994).

Com o propósito de estudar o comportamento da RFR em pacientes com hipertensão arterial essencial recém-diagnosticada e avaliar se a RFR é influenciada pelo sistema renina-angiotensina, aldosterona, endotelina-1 e catecolaminas, COTTONE et al. (1994) estudaram um grupo de 16 hipertensos essenciais e 10 controles, nos quais foi aferida a depuração de creatinina, a μ ALB e a excreção de sódio na urina de 24 h e em amostras coletadas após a infusão de aminoácidos. Além disso, amostras de sangue foram obtidas para dosagem de renina plasmática,

aldosterona, noradrenalina e endotelina-1. No grupo controle houve aumento médio de 35% na depuração da creatinina e não foram observadas mudanças na μ ALB ou nos hormônios circulantes. Entre os 16 hipertensos, 13 mostraram significativo aumento de 32,5% na depuração de creatinina após a infusão de aminoácidos mas nenhuma mudança na excreção urinária de albumina, e significativa diminuição na excreção de sódio após a carga protéica. Tem-se sugerido que aminoácidos podem induzir a reabsorção proximal de sódio em túbulos ao reduzir a quantidade total de fluidos que chegam ao néfron distal (SENEY e WRIGHT, 1985). Análise dos hormônios circulantes mostrou que não houve alteração nos níveis de renina, noradrenalina ou endotelina, ao passo que houve diminuição significativa dos níveis de aldosterona circulante talvez devido a um aumento do peptídio atrial natriurético circulante secundário à expansão de volume. O estudo demonstra que numa população bem selecionada de hipertensos essenciais recém-diagnosticados, a infusão de aminoácidos leva a um aumento na depuração de creatinina, mostrando a capacidade do rim de adaptar sua função em resposta ao estímulo, e que isso pode ser secundário à vasodilatação pré-glomerular mediada por aminoácidos (COTTONE et al., 1994).

Em 1996, PLUVIO et al. realizaram um estudo a fim de avaliar a regulação hemodinâmica renal basal e as modificações nela induzidas por aminoácidos, e a relação entre a hemodinâmica renal e a extensão e gravidade de lesões glomerulares em pacientes com nefropatia por IgA. Quinze pacientes com nefropatia por IgA confirmada por biópsia foram divididos em dois grupos de acordo com o estadio histológico das lesões glomerulares: (I) <50% dos glomérulos com proliferação mesangial, com ou sem crescentes/lesão segmentar em menos de 15% dos glomérulos (n=7), e (II) > 50% dos glomérulos com proliferação, com crescentes/lesão segmentar

em 50-75% dos glomérulos (n=8). Doze indivíduos normais foram estudados como controles. O IFG basal foi similar nos dois grupos, entretanto a fração de filtração (FF) foi significativamente menor no grupo II em comparação ao grupo I e ao controle. A fim de avaliar a RFR, todos os grupos foram submetidos a infusão endovenosa de aminoácidos, do que resultou aumento significativo do IFG no grupo I e nos controles quando comparado ao IFG basal. Nos pacientes com lesão glomerular mais grave (grupo II) não houve aumento significativo do IFG quando comparado ao dos pacientes do grupo I e controles. Esses resultados sugerem que na nefropatia por IgA as formas graves de lesão glomerular são associadas com alteração da regulação hemodinâmica glomerular caracterizada por FF mais baixa e perda da resposta hemodinâmica à infusão de aminoácidos. Tais achados podem fornecer um índice funcional da extensão e gravidade da alteração morfológica renal. Assim sendo, em pacientes com nefropatia por IgA a perda da RFR pode ser atribuída a uma deterioração intrínseca da responsividade renal à administração de aminoácidos, que caracteriza as formas mais graves de lesão glomerular.

Uma vez que a glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE) pode levar a anormalidades renais histológicas e/ou clínicas e de sedimento urinário em 60% dos adultos e em quase 1/3 dos pacientes pediátricos, CLEPER et al. (1997) aferiram a depuração de creatinina, basal e após carga protéica, em pacientes que se recuperaram de um episódio agudo de GNPE. Foram estudados 36 pacientes com idade variando entre 5 e 21 anos, com história pregressa de GNPE de 1-16 anos, sem seqüelas como evidenciado pela creatinina sérica, pressão arterial e sedimento urinário normais. O grupo controle era constituído de 12 crianças com idade entre 2 e 12 anos que tinham história de infecção urinária de repetição ou enurese noturna, mas sem

infecção ativa ou anormalidade anatômica no trato urinário. A depuração da creatinina basal foi similar nos pacientes com GNPE e grupo controle. Após ingestão protéica via oral, a diferença da depuração da creatinina mostrou RFR significativamente diminuída nos pacientes com GNPE comparada com a RFR do grupo controle ($18,6 \pm 12,9$ ml/min vs. $41,1 \pm 25,3$ ml/min, respectivamente). Em 7 pacientes com GNPE não foi encontrada RFR. Em 69% dos pacientes com história de GNPE com mais de 10 anos de evolução, a RFR estava significativamente reduzida (menos que 10% do basal), o que sugere que uma perda contínua da RFR pode ocorrer na evolução após o episódio agudo de GNPE. Esse achado pode estar de acordo com a observação de BALDWIN (1977) de que GNPE esporádica produz dano significativo que pode manifestar-se clinicamente numa fase mais tardia da vida. O mesmo grau de redução na RFR (<10%) foi encontrado apenas em 26% dos pacientes que apresentaram GNPE com menos de 10 anos de evolução. Como a significância da RFR aferida pela ingestão protéica é discutível, ainda se fazem necessários outros estudos com o objetivo de elucidar as implicações da RFR diminuída em pacientes que se recuperaram após um episódio agudo de GNPE.

Foram realizados vários estudos de RFR em pacientes transplantados renais, mas os resultados diferiram entre si. Ao contrário de FUJIMORI et al. (1989), ZUCCALÁ et al. (1990) encontraram diminuição na RFR em transplantados renais com altos níveis de ciclosporina A ou hipertensão. Essa discrepância de resultados pode ser devida à ausência de teste de RFR padronizado ou ao uso de protocolos diferentes. A fim de minimizar essas variáveis de confusão, FAGUGLI et al. (1998) avaliaram RFR em transplantados renais e analisaram os possíveis mecanismos de redução da RFR através da dosagem de hormônios que podem afetar a hemodinâmica renal, como a

renina, a prostaglandina e o tromboxane. Foram estudados 8 controles e 25 transplantados cuja inclusão na pesquisa obedeceu aos critérios de idade entre 18-60 anos, depuração de creatinina $> 50\text{ml/min}$, bom controle da pressão arterial (com ou sem drogas) e ausência de episódio de rejeição aguda no ano anterior ao estudo. Os 25 pacientes foram divididos em dois grupos com base na presença ou ausência de RFR. Tanto o grupo com RFR quanto os controles apresentaram aumento similar no IFG após a ingestão protéica; já o grupo sem RFR mostrou redução paradoxal no IFG. A análise da fração de filtração mostrou que o grupo com RFR apresentava menor valor de FF do que o grupo sem RFR e que o estado de hiperfiltração neles observado era mantido com dosagem alta de tromboxane. O quociente urinário de $\text{TxB}_2/\text{PGF}_{1\alpha}$ que foi maior no grupo sem RFR do que naquele com RFR, diminuiu após a ingestão protéica apenas nesse último. Em todos os pacientes, alterações do quociente $\text{TxB}_2/\text{PGF}_{1\alpha}$ foram inversamente correlacionadas com alterações na RFR após ingestão protéica. Em conclusão, pacientes transplantados renais com boa função do enxerto e ausência de rejeição aguda podem ser agrupados de acordo com a presença ou ausência de RFR. A ausência de RFR pode indicar hiperfiltração, sustentada por desequilíbrio dos hormônios vasoativos, tais como os derivados do metabolismo de ácido aracdônico (FAGUGLI et al., 1998).

Em suma, o comportamento da evolução da RFR quando o IFG basal está decrescendo em razão de doença renal outra que não o diabetes mellitus parece basear-se no fato de que a RFR diminui proporcionalmente mais do que o IFG, chegando a um valor zero por ocasião de um valor diminuído qualquer do IFG. Estudos realizados em pacientes sadios (BOSCH et al, 1983; BOSCH et al., 1984; BOSCH et al., 1986), em nefrectomizados (RODRIGUEZ-ITURBE et al., 1974), em transplantados

renais (FAGUGLI et al., 1998) e em portadores da nefropatia por IgA (BEUKHOF et al., 1985; BACH et al., 1994; PLUVIO et al., 1996) levam a crer que a RFR poderia se extinguir quando os valores do IFG fossem menores do que 50-70 ml/min. Entretanto os resultados obtidos a partir de pacientes com número reduzido de glomérulos funcionantes (ZUCCALÀ et al., 1989) indicam que a RFR era uma fração constante do IFG. Talvez seja possível que as diferentes doenças renais não afetem da mesma forma o comportamento da RFR, o que torna necessária maior investigação para documentar o padrão de alteração da RFR nas diferentes nefropatias, incluindo a nefrite lúpica.

2.2 O COMPROMETIMENTO RENAL NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

A nefrite lúpica é reconhecida como uma das formas mais graves de comprometimento visceral do LES, tanto por sua letalidade direta quanto pelo grau de imunossupressão necessário para tratá-la. Numa revisão recente acerca da mortalidade de pacientes com LES observou-se que a taxa de óbitos, secundária a outras causas que não a nefrite, permaneceu estável de 1977 a 1993. De 1950 até 1973 houve uma alta taxa de óbitos devidos à insuficiência renal. Mais recentemente, com a possibilidade de tratamento imunossupressivo, a infecção passou a ser a principal causa de óbito (RAHMAN e ISENBERG, 1999). Assim sendo, tornou-se claro que o desenvolvimento de nefrite em paciente com LES tem sérias implicações prognósticas (APPEL et al., 1987; GISNEL, 1992), o que torna imperativo identificar marcadores laboratoriais – que não a biópsia renal – para determinar a extensão e gravidade da lesão renal nesses pacientes.

2.3.1 A nefrite lúpica incipiente ou subclínica

Apesar de os sinais clínicos de comprometimento renal se fazerem presentes em apenas 50 a 80% dos pacientes com LES, existe ampla evidência de que mesmo naqueles sem doença renal clínica, a biópsia renal demonstra anormalidades glomerulares imunológicas ou estruturais em quase 100% dos casos (HOLLICRAFT et al., 1976; CAVALLO et al., 1977; MAHAJAN et al., 1977). Anormalidades glomerulares em pacientes com LES sem comprometimento renal clínico-laboratorial são manifestações de nefrite lúpica descrita como nefrite lúpica incipiente ou subclínica, também caracterizada por apresentar urinálise de rotina com proteinúria negativa pela fita reagente; análise do sedimento a fresco com menos de 3 hemácias, 3 leucócitos por campo e ausência de cilindros hialinos / granuloso / celulares; proteinúria de 24 h menor que 250 mg e creatinina sérica menor que 1,2 mg/dl para mulheres e 1,5 mg/dl para homens (HOLLICRAFT et al., 1976). Mais frequentemente, essas anormalidades na biópsia renal são representadas por proliferação mesangial com depósitos de imunoglobulina observados na imunofluorescência e/ou microscopia eletrônica (BENNETT et al., 1977; CAVALLO et al., 1977; O'DELL et al., 1985; ALMEIDA et al., 1999). Em um menor número de pacientes o padrão de lesão renal é de GN mesangial e ocasionalmente podem ser encontrados pacientes com nefrite mais grave do tipo proliferativa (MAHAJAN et al., 1977; WOOLF et al., 1979).

Ainda é incerta a abordagem terapêutica dos pacientes com lesões proliferativas e segmentares mais graves na biópsia renal, mas sem evidência clínica de doença renal. LEEHEY et al. (1982) estudaram em um intervalo que variou entre 5 e 10 anos, 12 pacientes com GN difusa clinicamente silenciosa. Relataram deterioração da função renal em 3 pacientes e aumento da proteinúria em 4; 1 paciente morreu de insuficiência

renal. O grupo com nefrite subclínica teve melhor prognóstico quando comparado ao grupo com doença renal clínica, onde houve maior número de casos que evoluíram para insuficiência renal. Já o estudo de GONZÁLEZ-CRESPO (1996) mostrou que, da série de 20 pacientes com nefrite subclínica seguidos por 13 anos, 3 foram a óbito por causas não-renais e os 15 remanescentes tinham função renal e urinálise normais. A taxa de sobrevida renal e de sobrevida dos pacientes foram de 91% e 98% respectivamente, indicando um prognóstico favorável e melhor evolução dos portadores de nefrite subclínica. Em vista desses achados, o tratamento agressivo se faz necessário somente quando anormalidades clínico-laboratoriais se manifestam (GONZÁLEZ-CRESPO et al., 1996).

2.3.2 Avaliação clínico-laboratorial na nefrite lúpica incipiente

2.3.2.1 Microalbuminúria e proteína transportadora do retinol urinária

Apesar dos avanços para a caracterização da nefrite lúpica incipiente a partir dos achados de biópsia renal, pouco tem sido estudado com relação a seu diagnóstico precoce e à monitorização com parâmetros clínico-laboratoriais. Ao contrário da GN proliferativa difusa do LES, na qual o aparecimento de cilindros urinários celulares (hemáticos ou leucocitários) permite antever a recidiva de nefrite ativa antes da elevação da creatinina sérica ou da proteinúria (HERBERT et al., 1995), o exame do sedimento urinário na nefrite incipiente muitas vezes é normal, com proteinúria e hematúria leves e intermitentes.

A detecção de albumina urinária por radioimunoensaio foi primeiramente sugerida como teste de valor para o diagnóstico da nefrite lúpica incipiente a partir do estudo de YAMADA et al. (1980) segundo o qual os pacientes com LES mostraram

quociente de albumina/creatinina urinária significativamente maior que os controles. A partir daí, TERAÍ et al. (1987) concluíram que nível aumentado de μ ALB era indicador de alteração glomerular e instrumento útil para a abordagem terapêutica da doença; e COTTIERO et al. (1995), que a variação do IFG se correlacionava inversamente com a μ ALB.

De qualquer forma, os estudos que propuseram a caracterização da μ ALB como marcador de gravidade na nefrite lúpica incipiente mostraram em sua maioria que ela estava aumentada quando comparada aos controles normais e que isso se devia à GN mesangial. Entretanto nenhum estudo apresentava comprovação histológica desse fato, o que motivou ALMEIDA et al. (1999) a determinar a excreção urinária de albumina e a realizar biópsia renal em 30 pacientes portadores de LES sem evidência clínico-laboratorial de comprometimento renal. Observou-se nessa população alta prevalência (50% dos casos) de GN mesangial (OMS classe IIB) e de depósitos de IgM à IF (83% das biópsias). Os pacientes com μ ALB anormal (30-300 mg/24h) apresentavam menor média de idade e menores níveis de C3 quando comparados aos pacientes com μ ALB normal. Contudo verificou-se que nível anormal de μ ALB não era capaz de determinar a presença ou não de lesão renal mais grave na MO ou IF na população estudada.

Outro exame que pode ser útil para diferenciar pacientes com nefrite lúpica ativa daqueles com nefrite silenciosa ou estável é a dosagem da proteína transportadora do retinol urinária. SESSO et al. (1994) estudando 70 pacientes com LES, encontraram a *RBP* urinária aumentada ($> 0,4 \mu\text{g/ml}$) em 17 de 22 pacientes (77%) com nefrite ativa, em 1 de 9 pacientes com doença estável (12%) e em 1 de 21 pacientes (5%) sem nefrite clínica. Entretanto, em pacientes com LES sem evidência de nefrite ativa, a *RBP* urinária deve ser monitorizada com outros parâmetros de função renal tais como análise

do sedimento urinário, proteinúria de 24 h e creatinina sérica, a fim de determinar a agressividade da abordagem terapêutica. Pelo fato de na nefrite lúpica os estudos de função tubular serem indicadores mais sensíveis de doença túbulo-intersticial do que os índices de atividade histológica propostos por AUSTIN et al. (1983), a *RBP* urinária deveria ser incluída na avaliação da função renal dos pacientes com LES. Já no estudo de GUY et al. (1997) em que se aferiu a *RBP* urinária somente em pacientes com LES sem evidência clínica de doença renal, os autores observaram que o quociente entre *RBP* e creatinina foi significativamente maior em pacientes com LES não-renal do que nos controles. Talvez esse aumento represente alterações precoces na função tubular anteriores ao desenvolvimento de nefropatia clínica, indicando assim o início da nefrite subclínica. Entretanto um estudo prospectivo se faz necessário não só para confirmar os resultados desses dois estudos citados, como também para determinar quanto as alterações na *RBP* urinária podem refletir da atividade da doença e da resposta ao tratamento.

2.3.3.2 Determinação da função renal

Os principais exames empregados em nosso meio para avaliar a função renal no LES são a dosagem de uréia e de creatinina plasmáticas, e a depuração da creatinina. A utilidade da dosagem de uréia plasmática é limitada devido a suas alterações decorrentes do estado de hidratação do paciente, da presença de sangramento, do uso de corticóide e das condições dietéticas. Na prática clínica, a forma mais conveniente de determinar a função renal é a dosagem de creatinina sérica, que pode variar com o peso corporal, massa muscular, estado de hidratação, além de superestimar a função

renal em mais de 20% devido à sua secreção tubular aumentada em pacientes com glomerulopatia (SHEMESH et al., 1985).

A aferição do IFG tornou-se o exame mais utilizado para determinar a função renal dos pacientes com LES. Quando calculado pela fórmula padrão $(U \times V_{urín})/P$, o IFG obtido a partir da depuração da inulina, do iotalamato e do tecnécio, mostrou-se confiável para prática clínica e fins de pesquisa. PETRI et al. (1988) estudaram 25 pacientes com nefrite lúpica submetidos a determinações simultâneas da depuração da creatinina e da inulina, realizadas em duas a quatro ocasiões num período de 3 anos. Em aproximadamente 32% dos casos mudou substancialmente com o tempo o quociente da depuração da creatinina pela depuração da inulina, variando mais de 16% entre as aferições. Observou-se variação no quociente de inulina/creatinina, sem levar em conta em quanto a depuração da inulina estava aumentada ou diminuída ou se permanecia constante com o tempo. Em quase metade das aferições da depuração da creatinina, a alteração correspondente na depuração da inulina foi desproporcional. A depuração do iotalamato e do DTPA foi altamente correlacionada com a depuração da inulina. Pela grande discordância entre a depuração da creatinina e a da inulina, os autores concluíram que a primeira não afere precisamente o curso e a magnitude da alteração do IFG na nefrite lúpica, e sugeriram o emprego da segunda para aferir o IFG no LES. Entretanto, o uso desse método, bem como o do iotalamato ou do tecnécio, é caro e expõe o paciente a doses de radiação desnecessárias, o que limita seu emprego rotineiro.

Uma vez que a depuração da creatinina não se mostrou confiável para determinar o IFG em pacientes com doença glomerular, devido ao fato de ser hipersecretada pelos túbulos lesados, SHEMESH et al. (1985) demonstraram que a

infusão endovenosa de cimetidina bloqueava a secreção tubular de inulina, diminuindo o quociente da depuração da creatinina/depuração da inulina. Dessa forma, ROUBENOFF et al. (1990) avaliaram 13 pacientes com nefrite lúpica e insuficiência renal leve que, receberam cimetidina via oral e tiveram aferida a depuração da creatinina e do tecnécio-99. O estudo mostrou que o emprego da cimetidina melhorou tanto a acurácia quanto a precisão da depuração da creatinina para aferir o IFG, representando um meio termo entre a depuração do tecnécio-99 e a da creatinina isolada como prova de função renal.

No caso de pacientes com LES sem evidência clínico-laboratorial de doença renal, o estudo de RATAIN et al. (1990) mostrou que a depuração da creatinina fornece uma aferição confiável do IFG. Avaliados 18 pacientes com LES sem evidência clínica de nefrite e aferida a depuração da creatinina e do tecnécio-99, o quociente médio encontrado foi de $1,12 \pm 0,15$, demonstrando que a depuração da creatinina foi precisa, tornando desnecessário o emprego da inulina e do tecnécio para determinar o IFG em pacientes com LES sem evidência clínica de nefrite.

Já NAKANO et al. (1998) realizaram um estudo para analisar o comprometimento hemodinâmico renal em pacientes com nefrite lúpica ativa (GN proliferativa difusa na maioria) durante tratamento com altas doses de corticóide e drogas citotóxicas. Os autores observaram que o IFG aumentou significativamente após a terapia, e que essa melhora foi acompanhada pelo desaparecimento de anormalidades urinárias (hematúria e proteinúria) e pela normalização de provas sorológicas (CH50 e anti-dsDNA). Por outro lado, o FPR diminuiu significativamente, levando a aumento também significativo na fração de filtração (FF). Em pacientes com

GN classe IV e maior atividade sistêmica relacionada ao lúpus, o encontro de baixa FF é um parâmetro laboratorial útil para determinar a condição da nefrite lúpica.

Em conclusão, pelos estudos revisados, fica clara a necessidade de identificar marcadores laboratoriais que permitam, com segurança, aferir a atividade clínica da nefrite lúpica e guiar a eficácia da terapêutica instituída. Não é suficiente basear-se nas alterações do sedimento urinário, nos níveis de complemento ou nos títulos de anti-*dsDNA* para o seguimento clínico, pois não refletem o grau de função renal e podem estar normais nos portadores de nefrite subclínica. Já o emprego isolado da depuração da creatinina pode apresentar variações de acordo com a gravidade da lesão renal no LES. Dessa forma, o emprego da RFR, combinando depuração da creatinina, dosagem de μ ALB e da *RBP* urinária, viria a satisfazer as necessidades mencionadas não só como marcador de gravidade mas também como parâmetro laboratorial de resposta ao tratamento em pacientes com comprometimento renal no LES.

3 OBJETIVOS

- Avaliar a RFR em pacientes com LES e nefrite incipiente ou silenciosa, através da determinação do IFG pela depuração de creatinina antes e pós-infusão parenteral de aminoácidos;
- observar a resposta da excreção urinária de albumina, da *RBP* urinária e de outros eletrólitos à sobrecarga protéica e compará-la às variações do IFG e da RFR;
- comparar os achados de RFR, de excreção urinária de albumina, da *RBP* e de outros eletrólitos aos dados histológicos renais (MO e IF) desta população.
- individualizar os grupos de pacientes com LES de acordo com o aumento percentual na RFR e relacioná-los aos achados clínico-laboratoriais e de biópsia renal.
- realizar estudo prospectivo dessa série de pacientes estudada no período de março a agosto de 1997, do ponto de vista de seus aspectos demográficos, dados clínico-laboratoriais e evolução do comprometimento renal.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

O protocolo de estudo teve como finalidade determinar a reserva funcional renal em 30 pacientes com diagnóstico de LES, fundado em 4 ou mais critérios revisados para a classificação dessa doença propostos em 1982 (TAN et al., 1982) e especificados no **anexo 1**; todos portadores de nefrite incipiente e em acompanhamento periódico desde setembro de 1997 no Centro de Pesquisas Nefrológicas da Universidade Federal do Paraná.

Esses pacientes foram primeiramente avaliados entre março e agosto de 1997 e submetidos a biópsia renal, cujos dados de MO e IF foram agrupados de acordo com as classes morfológicas da nefrite lúpica propostas pela OMS (CHURG et al., 1995). Dos 30 pacientes, 15 tinham GN mesangial IIB (50%), 12 apresentavam GN mesangial classe IIA, e 3 não apresentavam alteração na MO ou na IF (classe I).

A partir de fevereiro de 1999, os pacientes foram reavaliados quanto a ausência de comprometimento renal clínico, definido por: urinálise de rotina com proteinúria negativa pela fita reagente; análise do sedimento a fresco com menos de 3 hemácias, 3 leucócitos por campo e ausência de cilindros hialinos / granuloso/ celulares; proteinúria de 24h menor que 250mg e creatinina menor que 1,2 mg/dl para mulheres e 1,5 mg/dl/dl para homens (HOLLICROFT et al., 1976). Além do envolvimento renal, buscou-se manifestação recente de doença cardíaca, diabetes mellitus, hipertensão arterial, mudança na terapia medicamentosa e internamentos hospitalares relacionados à piora da atividade do LES .

O estado funcional e o índice clínico de atividade da doença de cada paciente foram aferidos de acordo com o índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico [SLEDAI] (BOMBARDIER et al., 1992). Esse índice está descrito no **anexo 2**.

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 Protocolo do estudo de reserva funcional renal

Esse protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisas Científicas do Hospital de Clínicas da UFPR em fevereiro de 1999 e registrado no BANPESQ sob o número 97005049. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento pós-informado por escrito, reproduzido no **anexo 3**.

Descartado o comprometimento renal clínico, os pacientes selecionados foram submetidos a orientação nutricional que incluiu dieta padrão de 2.500 kcal/dia, contendo em média 58 g de proteína, 62 g de lipídio, 380 g de carboidrato, 83 mEq de sódio e 70 mEq de potássio, a ser seguida nos cinco dias anteriores à internação hospitalar.

Os pacientes foram internados na Unidade de Nefrologia do Hospital de Clínicas da UFPR, e no primeiro dia coletou-se e quantificou-se a urina de 24 h para avaliar a depuração da creatinina, a μ ALB, a *RBP* urinária e os eletrólitos urinários. No final da coleta de 24 h e após período de jejum noturno, às 7h30 da manhã, amostras de sangue foram coletadas para se avaliarem os eletrólitos séricos, creatinina, glicemia, uréia, hemograma e testes sorológicos. A depuração de creatinina foi calculada e seu valor considerado o IFG basal, sempre corrigido pela superfície corporal e expresso em ml/min/1,73m². Com o paciente em decúbito supino, foi canulizada uma veia periférica do antebraço não-dominante, geralmente o esquerdo, e instalado um frasco de solução

salina isotônica a 0,9% a 6 gotas/min para manter a permeabilidade venosa. Às 8 h iniciava-se a infusão endovenosa de solução à 0,5%, estéril, apirogênica, contendo uma mistura de aminoácidos essenciais e não-essenciais (Aminoplasma L® - B.Braun S.A.). A solução foi administrada em um período de 4 h, sob bomba infusora, na velocidade de 2,06 ml/min. Após o esvaziamento vesical inicial, foram administrados aos pacientes 400 ml de água destilada em um período de 30 min e posteriormente oferecido um volume de água correspondente ao volume urinário de cada micção. Nos 120 min decorridos após o esvaziamento vesical inicial, o volume urinário desse período foi aferido e o volume/minuto calculado. A urina foi distribuída em quatro alíquotas: 20 ml para creatinina urinária, 10 ml para eletrólitos urinários, 2 ml para a dosagem de μ ALB e 2 ml para a determinação da *RBP* urinária. Nova amostra de sangue foi coletada para dosagem de creatinina e eletrólitos séricos. A partir daí, foi administrado ao paciente volume de água destilada igual ao volume urinário de 120 min. Aos 240 min, toda a operação foi repetida, exceto a administração de água destilada via oral; e a infusão de aminoácidos foi encerrada.

Calculou-se a depuração da creatinina aos 120 e aos 240 min, e seu valor médio foi considerado o IFG pós-estimulação. A RFR foi definida como a diferença entre o valor máximo do IFG obtido após a carga protéica e o valor do IFG basal.

4.2.2 Avaliação laboratorial

Os exames foram realizados no Laboratório Central do Hospital de Clínicas, empregando-se técnicas de rotina:

a) hemograma com contagem de plaquetas: Uma amostra de 5 ml de sangue contendo EDTA foi processada no contador de células STKS® (COULTER, Hialeah-FL,

USA) com revisão morfológica da extensão em lâmina corada pelo método de May-Grünwald-Giemsa.

b) sódio, potássio e cloro séricos e urinários: As determinações foram realizadas através do método de fotometria de emissão de chama (Instrumentation Laboratory S.p.A. modelo 943): a amostra é diluída em solução de cloreto de cézio 1,5 mmol/l, passa através de um atomizador e depois colocada em contato com uma chama. Os elétrons dos íons presentes na solução, submetidos à ação da chama, absorvem calor e passam a um nível de energia mais elevado. Quando os elétrons voltam a um nível de energia menor, há emissão de luz, que é detectada pelo sistema óptico específico. A quantidade de luz emitida é proporcional à concentração de sódio e potássio na amostra.

A fração excretada de sódio (FeNa^+) foi calculada pela fórmula a seguir e os resultados expressos em (%): $\text{FeNa}^+ = [(U/P)_{\text{Na}}/(U/P)_{\text{Cr}}] \times 100\%$ em que,

$(U/P)_{\text{Na}}$: quociente sódio urinário/sódio plasmático

$(U/P)_{\text{Cr}}$: quociente creatinina urinária/creatinina plasmática

Natriurese (Na_u) foi calculada como o quociente do sódio urinário pela creatinina urinária e os resultados expressos em microequivalentes por mg creat ($\mu\text{Eq}/\text{mg creat}$).

Já para as dosagens de cloro foi utilizado método colorimétrico que emprega tiocianato de mercúrio II. Os íons tiocianato são removidos do tiocianato de mercúrio II pelo cloro. O tiocianato livre combina-se com íons Fe^{+3} para formar o tiocianato férrico, um complexo vermelho, que é medido em espectrofotômetro e cuja coloração é proporcional à concentração de cloro na amostra.

c) creatinina sérica e urinária: As dosagens foram realizadas utilizando-se o método de Jaffé (BONSNES et al., 1945), que se baseia na detecção de um complexo colorido resultante da combinação da creatinina com o ácido pícrico, em um meio alcalino, medido no espectrofotômetro (analisador automático Cobas Mira, Hoffmann-LaRoche & Co. software 873G). A coloração é proporcional à concentração de creatinina na amostra e os resultados são expressos em miligrama por decilitro (mg/dl). As urinas são diluídas a 1:10 com água destilada e os resultados obtidos são multiplicados por 10.

A depuração da creatinina foi calculada pela fórmula padrão, $(U_{Cr} \times U_{Vol})/P_{Cr} \times 100$ e os resultados, após a correção pela superfície corporal, foram expressos em $ml/min/1,73m^2$

d) glicemia e uréia: as amostras de sangue coletadas foram processadas no aparelho MEGA® (MERCK, Darmstadt-Germany) sendo a glicemia dosada pelo método cinético glicose-desidrogenase e a uréia pelo método colorimétrico CL-PNP-G7 (cloro-paranitrofenil-glicosidase), empregando-se para cada um deles, os reagentes específicos.

4.2.3 Testes sorológicos

a) **C3** foi determinado quantitativamente pelo método turbidimétrico. A amostra de soro do paciente foi diluída em solução salina isotônica e acrescida de 500 μl do anti-soro C3c (Turbiquant®). A turbidez gerada nessa reação foi medida fotometricamente pelo *Turbitimer* (Behringwerke AG, Germany). A velocidade máxima da reação do precipitado e o tempo que essa velocidade máxima levou para ser

alcançada foram medidos simultaneamente. Os resultados foram obtidos comparando-se os valores das duas reações com os da “curva de calibração” padrão do reagente. Valor normal: 50-90 mg/dl.

b) A análise da **atividade hemolítica do complemento** (CH50) foi realizada pelo método de Mayer (MAYER, 1973). Ao soro dos pacientes foram acrescidas hemácias de carneiro (Newprov) sensibilizadas com hemolizina (Laborclin), sendo a mistura centrifugada e incubada a 37°C. A leitura da reação foi feita em espectofotômetro. Valor normal: 63-108 U/l.

c) Os anticorpos **anti-dsDNA** nativo (anti-dsDNA, *double-stranded DNA*) foram detectados, segundo o método de Aarden (AARDEN et al., 1975), por meio de IF indireta, utilizando como substrato *Crithidia luciliae* (ImunoCenter) e conjugado fluorescente anti-IgG humana (Biolab).

4.2.4 Dosagem de microalbuminúria

Amostras de 2 ml da urina de 24 h (basal) e de 120 e 240 min (pós-estimulação) foram enviadas ao Laboratório de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para dosagem de μ ALB. Não foram adicionados conservantes, e as amostras turvas foram clareadas por centrifugação antes de ser realizado o ensaio. A dosagem de albumina pelo método de duplo anticorpo (Euro/DPC-Diagnostic Products Corporation) foi realizada por radioimunoensaio competitivo, no qual a albumina marcada com I^{125} (Ag*) compete com a albumina da amostra do paciente (Ag) pelo sítio do anticorpo específico (Ac). Depois da incubação

por um tempo determinado, a separação do complexo (Ag - Ac e Ag* - Ac) da fração livre (Ag*) em excesso foi feita utilizando-se um segundo anticorpo diluído em polietilenoglicol (PEG). Após centrifugação, o complexo formado foi precipitado e contado em contador gama. A concentração de albumina na amostra do paciente foi então determinada através de uma curva de calibração. Os valores de μ ALB foram expressos em micrograma por minuto (μ g/min), como também corrigidos por miligrama de creatinina urinária (μ g/mg creat).

4.2.5 Dosagem da proteína transportadora do retinol urinária

Foi utilizado um ensaio imunoenzimométrico desenvolvido no Laboratório de Imunopatologia da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina, São Paulo - Capital (UNIFESP), conforme técnica descrita por PEREIRA et al. (1993) e resumida a seguir:

Um anticorpo monoclonal anti-RBP (A8P3) é usado, como anticorpo de captura, na concentração de 10 μ g/ml em tampão carbonato-bicarbonato de sódio 0,1M pH 9,6, aplicando-se 100 μ l por poço, para adsorção nas placas de ELISA. Após um período de incubação de 16 h a 4°C, durante a noite, as placas são lavadas 3 vezes com tampão PBS-T (salina tamponada com fosfato, adicionado de 0,05% de Tween 20; pH 7,4) e os padrões e as amostras de urina previamente diluídas em PBS NaCl-T (solução salina tamponada com fosfato adicionada de Tween e NaCl 0,5M; pH 7,4) são adicionadas aos poços (50 μ l por poço), em duplicata. Em seguida, a esse volume são adicionados mais 50 μ l de uma solução a 1/500 de anticorpo monoclonal E9P6, conjugado com biotina, em PBS NaCl-T com 0,1% de soro de camundongo normal. As placas são agitadas por 30 segundos, recobertas com papel alumínio e incubadas a 37°C por 2 h;

terminando esse tempo de incubação; são lavadas 4 vezes com PBS-T sendo então pipetados em cada poço 100 μ l de uma solução a 1/1.000 de estreptoavidina-peroxidase, deixando-a incubar por 1 hora. Quatro novas lavagens são executadas e o substrato da reação enzimática, preparado com ortofenilenodiamino a 0,4 mg/ml em tampão citrato-fosfato 0,1M pH 5,0 contendo H_2O_2 a 0,01%, é adicionado num volume de 100 μ l por poço. Após nova incubação por 30 min, a reação colorimétrica é bloqueada pela adição de 25 μ l de H_2SO_4 por poço, e efetuadas as leituras em leitor de placas. A curva padrão é determinada pelas concentrações crescentes de *RBP*, conhecidas, de plasma padrão (Behring Institute, Alemanha), e resultados acima de 0,4 μ g/ml são considerados positivos.

4.3 BIÓPSIA RENAL

Os pacientes que desenvolveram comprometimento renal clínico foram submetidos a nova biópsia renal. Resumidamente, após a localização do rim esquerdo por radiografia simples de abdômen com preparo intestinal, o paciente foi colocado em decúbito ventral com o abdômen apoiado sobre um coxim, e um ponto localizado em ângulo costo-muscular esquerdo foi demarcado. Procedeu-se a anestesia local com lidocaína a 2%, seguida de pequena incisão na pele com bisturi e introdução da agulha de Vim-Silverman direcionada até o pólo inferior renal. No momento ideal, o guia foi retirado e a agulha de biópsia foi introduzida no parênquima renal com retirada de um fragmento renal viável.

O material de biópsia foi incluído no meio de Dubosq-Brasil e encaminhado ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR, onde foi fixado em formalina por 24 h, analisado do ponto de vista macroscópico e submetido a

processamento histológico conforme a rotina do serviço (MICHALANY, 1980), que inclui desidratação, diafanização e emblocamento em parafina. Foram realizados 8 cortes de 2 μm de espessura cada e corados por hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff, tricrômico de Gomori e metenamina argêntica-ácido periódico (PAMS). As lâminas foram analisadas pelos patologistas do serviço e classificadas de acordo com as classes morfológicas de nefrite lúpica propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa classificação está especificada na **tabela 1**.

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO MODIFICADA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE PARA PATOLOGIA DA NEFRITE LÚPICA

I.	Glomérulo normal, ou doença glomerular mínima Ausência de anormalidade glomerular na microscopia óptica
II.	Glomerulonefrite mesangial Alargamento mesangial, incluindo hipercelularidade, aumento na matriz e depósitos de complexos imunes
III.	Glomerulonefrite proliferativa focal Hipercelularidade segmentar predominante \pm necrose que compromete o espaço circulatório das alças capilares glomerulares em $\leq 50\%$ dos glomérulos; depósitos imunes mesangiais e subendoteliais.
IV.	Glomerulonefrite proliferativa difusa Hipercelularidade global e segmentar, \pm necrose, \pm crescentes celulares afetando $> 50\%$ dos glomérulos; esclerose variável, atrofia, fibrose; depósitos imunes subendoteliais, subepiteliais, mesangiais
V.	Glomerulonefrite membranosa Espessamento generalizado das alças capilares glomerulares; depósitos imunes subepiteliais e subendoteliais
VI.	Glomerulonefrite esclerosante Glomérulos hialinizados, atrofia tubular, fibrose intersticial; ausência de depósitos de complexos imunes

FONTE: Modificado de BALOW et al. (1999)

4.4 GRUPO CONTROLE

Foram estudados 15 (quinze) indivíduos voluntários, pareados por sexo e idade, considerados hígidos, por anamnese clínica e exame físico segmentar completos, além de avaliação laboratorial mínima que incluiu hemograma, bioquímica sérica e urinálise. Essa população controle constituiu-se predominantemente de candidatos a doador em transplante renal relacionado, sem história pregressa de doença renal conhecida. Todos foram informados a respeito do protocolo de RFR e concederam autorização voluntária, em termo de consentimento por escrito, para realização do estudo.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise descritiva das variáveis foi expressa pelo uso de média, desvio padrão e mediana. Testes de normalidade compreendendo o teste “W” de Shapiro-Wilks, além da apreciação visual de histogramas, foram realizados no sentido de precisar o padrão de distribuição das observações. Para a comparação dos dados obtidos nas duas fases do protocolo (basal e pós-estimulação), foi utilizado o teste de pares combinados de Wilcoxon e a fim de determinar as diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo LES foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Em todos os testes realizados, adotou-se o nível de significância de 0,05.

Para avaliação estatística descritiva e comparativa foram utilizados os seguintes prog: (1) *True Epistat* (Epistat Services, Richardson - Texas, USA) e (2) *Statistica for Windows*, versão 4.2, 1993 (StatSoft Inc., Tulsa - Oklahoma, USA).

5 RESULTADOS

5.1 DA SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os dados clínico-laboratoriais e de biópsia renal pertinentes aos pacientes com nefrite lúpica incipiente, primeiramente avaliados no período compreendido entre março de 1997 e agosto de 1997, estão descritos na **tabela 2**. Dos 30 pacientes, 2 foram a óbito e 3 evoluíram com comprometimento renal clínico-laboratorial, sendo excluídos do presente estudo.

5.1.1 Pacientes que foram à óbito

O paciente **G.P.L.**, avaliado para nefrite incipiente em julho de 1997, permaneceu bem até janeiro de 1998, quando foi diagnosticada neoplasia maligna de estômago por ocasião de hemorragia digestiva alta. Foi submetido a gastrectomia total e evoluiu com fístula digestiva e múltiplas coleções intra-abdominais que foram drenadas cirurgicamente. Apresentando hipotensão e dispnéia progressiva, foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital de Clínicas da UFPR, onde necessitou de intubação orotraqueal e ventilação mecânica, evoluindo com choque séptico e para óbito em 18 de janeiro de 1998.

Já a paciente **M.A.A.A.**, também avaliada para nefrite incipiente em julho de 1997, apresentou boa evolução até novembro de 1998, quando houve reativação de tuberculose pulmonar (de que já havia sido tratada e curada) e foi reiniciada em esquema tríplice antituberculostático. Em dezembro de 1998 foi admitida na Clínica Médica Feminina do HC-UFPR com quadro de dispnéia, hemoptise e hipoxemia, compatível com diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.

TABELA 2 - DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS E DE BIÓPSIA RENAL DOS PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA INCIPIENTE, MARÇO/97 A AGOSTO/97

Nome	Idade/Sexo	Evolução	SLEDAI	C3 (mg/dl)	CH50 (U/l)	a-dsDNA	μ ALB (1) (μ g/ml)	μ ALB (2) (mg/24h)	Biópsia renal
D.G.R.	29 / fem.	2 anos	4-artrite	88	74	n.r.	1,43	2,06	GNM IIa
M.R.L.P	39 / fem.	4 anos	0	64,2	85	n.r.	5,65	8,14	GNM IIa
S.T.S	32 / fem.	6 meses	6-miosite compl. dim.	43	33	n.r.	10,66	15,35	GNM IIa
J.A.	28 / fem.	1 a./9 m.	0	54	71	n.r.	8,21	11,82	GNM IIa
D.R.G.L	31 / fem.	1 ano	2-rash malar	75,5	55,5	n.r.	3,01	4,33	GNM IIa
E.S.M	65 / fem.	9 anos	0	126	62	n.r.	0,74	1,07	GNM IIa
R.B.F	31 / fem.	5 anos	0	90	52	n.r.	14,28	20,56	GNM IIa
G.P.L	69 / masc.	6 anos	4-alopécia rash malar	80,6	100	n.r.	11,71	16,86	GNM IIa
S.S.	22 / fem.	1 a./9 m.	8-vasculite	81	104	n.r.	20,07	28,9	GNM IIa
M.S.G	40 / fem.	7 anos	2-rash malar	51,5	81	n.r.	5,06	7,29	GNM IIa
D.A.L	28 / fem.	1 ano	4-alopécia	80,4	62	n.r.	3,69	5,31	GNM IIa
C.A.	32 / fem.	1 a./2 m.	0	82	43,5	1:16	1,52	2,19	GNM IIb
R.A.	27 / fem.	7 anos	2-rash malar	51,5	54	1:4	6,63	9,55	GNM IIb
J.B.A.	21 / fem.	1 ano	2-compl. dim.	85,6	20	n.r.	1,14	1,64	GNM IIb
H.F.S.	48 / fem.	1 ano	4-miosite	90	87	n.r.	2,05	2,95	GNLM
R.G.C.	26 / fem.	3 a./10 m.	0	74,3	62	n.r.	7,10	10,22	GNM IIb
M.W.R.	30 / fem.	8 anos	2-rash malar	69,8	106	n.r.	20,12	28,97	GNM IIb
S.T.S.	34 / fem.	6 a./9 m.	2-rash malar	76,7	73,0	n.r.	1,68	2,42	GNM IIb
I.A.C.	23 / fem.	9 meses	0	83	60	n.r.	9,87	14,21	GNM IIb
M.A.A.A	34 / fem.	2 a./6 m.	0	59	47	n.r.	12	17,28	GNM IIb

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Activity Index, C3: fração C3 do complemento, CH50: complemento hemolítico total, a-dsDNA: anticorpo anti-dsDNA, μ ALB: microalbuminúria, fem.: feminino, masc.: masculino, a./m.: anos/meses, compl. dim.: complemento diminuído, n.r.: não reagente, GNLM: glomerulonefrite de lesões mínimas, GNM IIa: glomerulonefrite mesangial IIa, GNM IIb: glomerulonefrite mesangial IIb.

TABELA 2 - DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS E DE BIÓPSIA RENAL DOS PACIENTES COM NEFRITE LÚPICA INCIPIENTE, MARÇO/97 A AGOSTO/97

Nome	Idade/Sexo	Evolução	<i>SLEDAI</i>	C3 (mg/dl)	CH50 (U/l)	a-dsDNA	μ ALB (μ g/ml)	μ ALB (mg/24h)	Biópsia renal
V.S.A.	20 / fem.	3 anos	0	52	45	n.r.	1,97	2,84	GNM IIb
E.F.R.	20 / fem.	3 anos	0	121	105	n.r.	8,06	11,61	GNLM
D.N.O	25 / fem.	1 mês	2-pleurisia	64,9	80	n.r.	28,0	40,32	GNM IIa
D.C.	23 / fem.	2 anos	2-pleurisia pericardite	40,5	80	1:4	76,72	110,48	GNM IIb
R.S.	18 / fem.	4 anos	6-alopécia rash malar compl. dim.	58,0	20	1:32	32,03	46,12	GNM IIb
C.S.	23 / fem.	6 anos	0	53,4	42	1:16	90,99	131,03	GNM IIb
J.M.S.	37 / masc.	20 anos	2-rash malar	42,2	64	n.r.	79,0	113,76	GNM IIb
R.P.S.	27 / fem.	5 anos	2-rash malar	66	49	n.r.	115,4	166,18	GNM IIb
S.O.	16 / fem.	1 a./7 m.	2-alopécia	63	100	n.r.	143,34	206,41	GNM IIb
L.R.P.S	41 / fem.	23 anos	2-rash malar	53	123	n.r.	44,63	64,27	GNLM

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Activity Index*, C3: fração C3 do complemento, CH50: complemento hemolítico total, a-dsDNA: anticorpo anti-dsDNA, μ ALB: microalbuminúria, fem.: feminino, masc.: masculino, a./m.: anos/meses, compl. dim.: complemento diminuído, n.r.: não reagente, GNLM: glomerulonefrite de lesões mínimas, GNM IIa: glomerulonefrite mesangial IIa, GNM IIb: glomerulonefrite mesangial IIb.

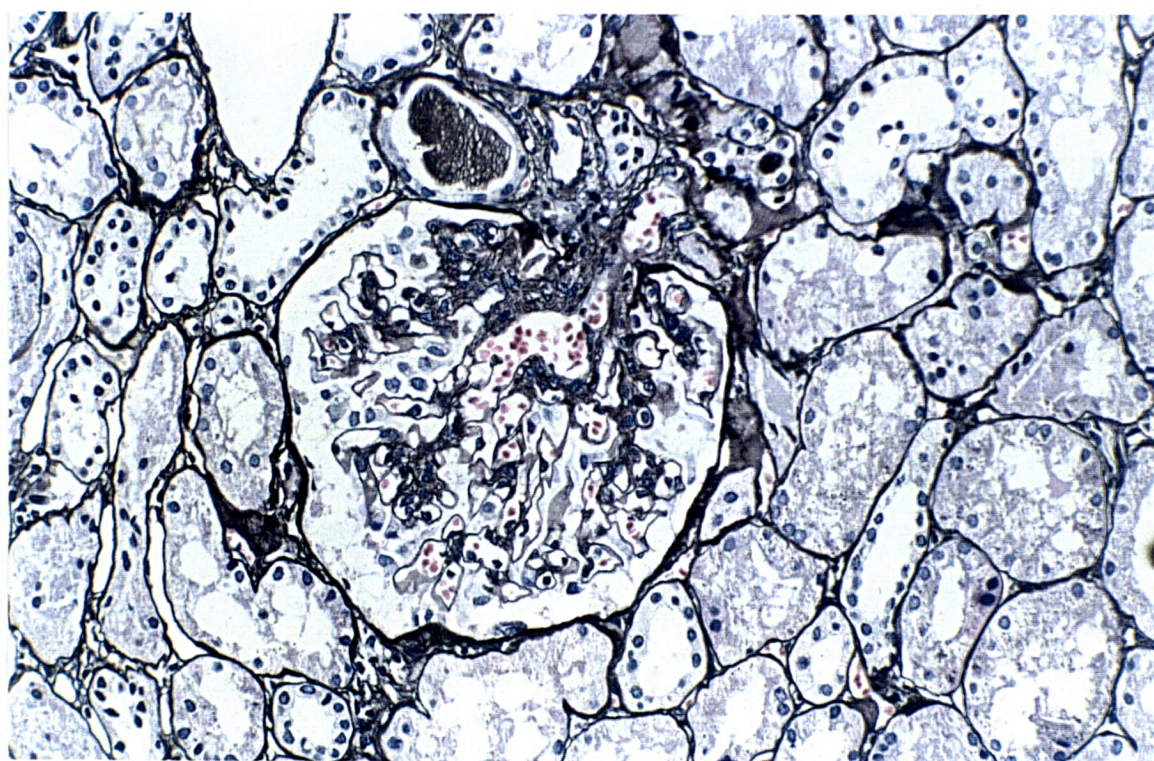
Foi submetida a heparinização em dose plena, desenvolveu insuficiência respiratória grave e foi transferida para a UTI, onde necessitou de intubação orotraqueal e assistência ventilatória. Por último seguiu-se hemorragia pulmonar maciça que a levou a óbito no início de janeiro de 1999.

É importante ressaltar que em ambos os casos clínicos descritos, os exames de admissão hospitalar – que incluíram creatinina sérica e parcial de urina – foram normais, descartando-se assim comprometimento renal clínico-laboratorial do LES.

5.1.2 Pacientes que desenvolveram comprometimento renal clínico-laboratorial

A paciente **S.T.S.** teve seu diagnóstico de LES em janeiro de 1997, quando se apresentou com pericardite, mononeurite múltipla – FAN, anti-*dsDNA* e célula LE – positivo. Investigada por nefrite incipiente em maio 1997, foi realizada biópsia renal, que mostrou MO sem alterações e IF positiva para IgA, IgG, IgM e C3 em alças capilares glomerulares. Em agosto teve episódio de trombose venosa profunda no membro inferior esquerdo, necessitando de heparinização endovenosa em dose plena e posterior anticoagulação via oral. Permaneceu bem até setembro de 1998, quando em consulta ambulatorial se apresentou hipertensa; e os exames de rotina mostraram urinálise com proteinúria de 3+ e hematúria, título de anti-*dsDNA* 1:256, C3 e CH50 consumidos. Tratada com aumento da dose de prednisona para 0,5 mg/kg, verificou-se negatificação da proteinúria e melhora das provas sorológicas. Em março de 1999, a urinálise de rotina acusou proteinúria de 3+, quantificada em 1,8 gr/l na urina de 24 h. Nova biópsia renal mostrou alças capilares delicadas e discreta proliferação da matriz e células mesangiais, compatível com GN mesangial (**figura 2**).

Figura 2 Paciente **S.T.S** – Biópsia renal mostrando GN mesangial. O glomérulo mostra alargamento mesangial segmentar com aumento no número de células e da matriz mesangial. Os túbulos e o interstício se encontram preservados. Metenamina argêntica-ácido periódico, aumento x 400.



Atualmente está em tratamento do LES, com dose aumentada de prednisona e controle da pressão arterial com furosemida e betabloqueador.

A paciente **C.S.** teve o diagnóstico de LES em 1991 e foi avaliada para nefrite incipiente em maio de 1997. Na ocasião apresentava μ ALB positiva, GN mesangial mostrada na MO da biópsia renal, e IF positiva para IgA, IgG, IgM e C3, compatível com a classe IIb da OMS. Em acompanhamento ambulatorial periódico, desenvolveu síndrome nefrótica em outubro de 1999, com proteinúria de 24 h de 1,2 g/l, baixos níveis de C3 e CH50, mas sem positividade para anticorpos anti-dsDNA. Nova biópsia renal revelou GN mesangial (**figura 3**), igual àquela realizada em 1997. Atualmente está em tratamento com prednisona e tratamento da hipertensão com IECA.

A paciente **D.C.** apresentava o diagnóstico de LES havia 4 anos quando foi avaliada para nefrite incipiente em abril de 1997. Naquela ocasião apresentava nível diminuído de C3, título de anti-dsDNA 1:4, dosagem de μ ALB de 76,72 μ g/min, biópsia renal com MO compatível com GN mesangial e IF positiva para IgG, IgM e C3 (classe IIB). Em março de 1998 desenvolveu lesão renal manifesta por hipertensão, edema de membros inferiores e proteinúria de 1,7 g/24h, submetendo-se a pulsoterapia com metilprednisolona por 3 dias, repetida em julho e setembro do mesmo ano. Em janeiro de 1999, com diagnóstico de serosite pulmonar e miocardite lúpica confirmados por radiografia de tórax e ecocardiograma respectivamente, foi iniciada em ciclofosfamida. Em abril de 1999 apresentou nível de creatinina de 2,6 mg/dl; nova biópsia renal mostrou GN proliferativa difusa (**figura 4**). Atualmente está em pulsoterapia mensal com ciclofosfamida para controle da doença renal.

Figura 3 Paciente **C.S.** – Biópsia renal mostrando GN mesangial. Existe espessamento mesangial mais evidente com maior aumento no número de células e na matriz mesangial, proliferação endocapilar segmentar e significativo infiltrado inflamatório intersticial associado com tubulite focal. Hematoxilina-eosina, X 400.

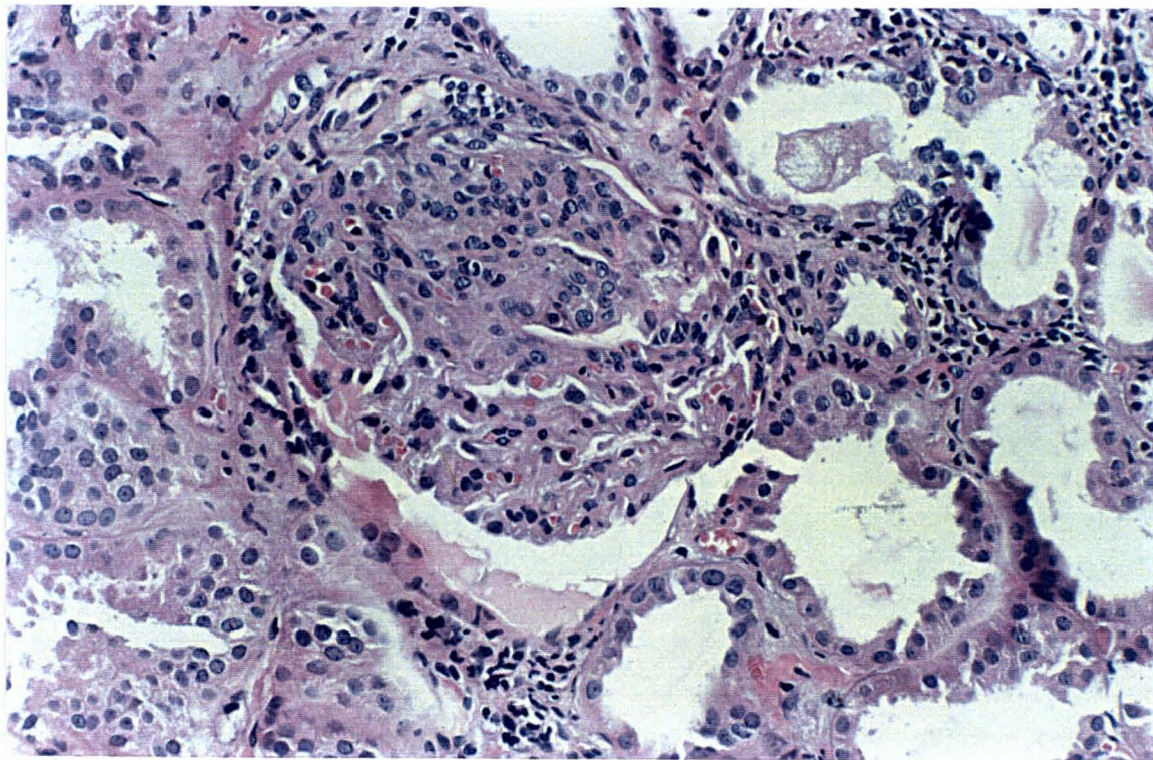
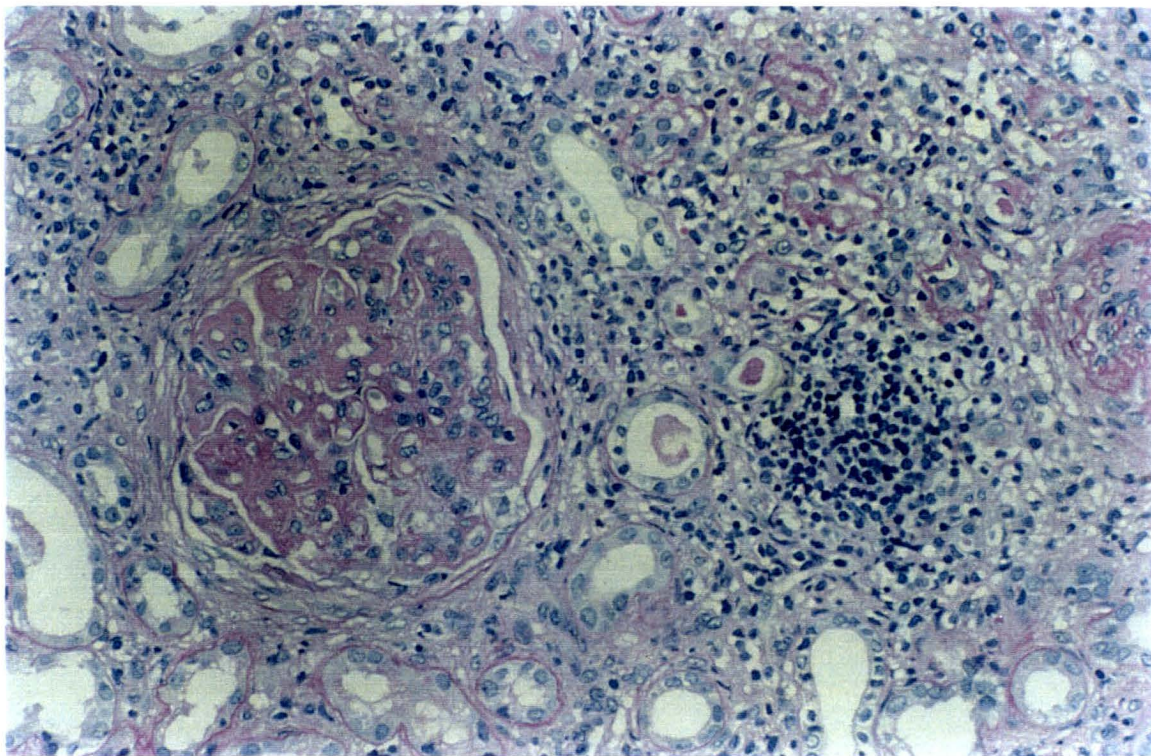


Figura 4 Paciente **D.C.** – Biópsia renal mostrando GN proliferativa difusa. Existe aumento na proliferação celular e esclerose, com sinéquias na cápsula de Bowman, “alças de arame” proeminentes e atrofia tubular. Hematoxilina-eosina, X 400.



5.2 PROTOCOLO DO ESTUDO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL

5.2.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

O grupo controle foi constituído de 14 mulheres e 1 homem com idade média de $37,1 \pm 10,1$ anos (med=37,0 anos), a idade mínima de 20 e a máxima de 45 anos. O grupo com nefrite lúpica incipiente foi constituído de 24 mulheres e 1 homem, com idade média de $32,3 \pm 10,7$ anos (med= 31,0 anos), a idade mínima de 19 e a máxima de 67 anos. Não houve diferença significativa entre as médias de idade nos dois grupos estudados.

5.2.2 DADOS CLÍNICOS

5.2.2.1 Índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico

O *SLEDAI* foi determinado numa escala de zero a 105, onde 0 representa nenhuma atividade da doença e 105 representa a atividade máxima em todos os órgãos e sistemas. O escore do *SLEDAI* variou de 0 a 4 nos pacientes estudados, com valor igual a 0 em 10 pacientes (40%), a 2 em 12 (48%) e a 4 em apenas 3 casos (12%). O valor médio foi de $1,44 \pm 1,36$ (med= 2,0). Os achados clínicos mais freqüentes foram *rash* malar e diminuição dos níveis de complemento sérico observados em 6 pacientes (24%), e artralgias/artrite em 3 casos. Não houve paciente com atividade grave da doença (*SLEDAI* > 10).

5.2.2.2 Dosagem da fração C3 e do complemento hemolítico total

A média das dosagens da fração C3 do complemento foi de $95,46 \pm 28,56$ mg/dl (med= 100 mg/dl), variando de 34,2 mg/dl a 134 mg/dl. A média das dosagens do complemento hemolítico total (CH50) foi de $84,5 \pm 31,8$ U/l (med= 83,0 U/l), variando de

33 UI a 145 UI. Dos 6 pacientes com hipocomplementemia sérica, em 3 houve diminuição de C3 isolada, em 2 diminuição de C3 e CH50 e em apenas 1 caso observou-se CH50 isoladamente diminuído.

5.2.2.3 Anticorpos anti-*dsDNA*

A determinação de anticorpos anti-*dsDNA* resultou positiva em apenas 1 paciente (4%) do protocolo.

5.2.3 FASE BASAL

Os dados laboratoriais com relação ao IFG, μ ALB, FeNa^+ , Na_v e *RBP* urinária, obtidos nas duas fases do protocolo, estão descritos na **tabela 3**.

5.2.3.1 índice de filtração glomerular

O valor médio do IFG basal foi de $98,9 \pm 30,8$ ml/min (med= 97,1 ml/min) no grupo controle e de $105,3 \pm 25,9$ ml/min (med= 105,6 ml/min) no grupo LES. Quando corrigido pela superfície corporal, o IFG basal foi de $104,2 \pm 28,96$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (med= 108,9 ml/min/ $1,73\text{m}^2$) no grupo controle e de $111,3 \pm 26,4$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (med= 111,8 ml/min/ $1,73\text{m}^2$) no grupo LES. Não houve diferença significativa entre os valores basais do IFG entre os dois grupos estudados.

5.2.3.2 Microalbuminúria

A média da μ ALB basal foi de $14,3 \pm 19,3$ $\mu\text{g}/\text{min}$ (med= 4,4 $\mu\text{g}/\text{min}$) no grupo controle e de $25,8 \pm 30,3$ $\mu\text{g}/\text{min}$ (med= 13,5 $\mu\text{g}/\text{min}$) no grupo LES. Esse último

apresentou valor médio de μ ALB superior ao do grupo controle ($>20 \mu\text{g}/\text{min}$), achado esse estatisticamente significativo ($p<0,014$).

Quando corrigida por $\mu\text{g}/\text{mg}$ creat, a μ ALB basal teve o valor médio de $26,4 \pm 40,8 \mu\text{g}/\text{mg}$ creat (med= $5,6 \mu\text{g}/\text{mg}$ creat) no grupo controle e de $33,6 \pm 34,4 \mu\text{g}/\text{mg}$ creat (med= $16,7 \mu\text{g}/\text{mg}$ creat) no grupo LES. Não houve diferença significativa entre os valores de μ ALB corrigida nos portadores de nefrite incipiente pelo LES do e no grupo controle.

5.2.3.3 Fração excretada de sódio e natriurese

O cálculo da FeNa^+ mostrou valor médio basal de $0,794 \pm 0,34\%$ (med= $0,656\%$) para o grupo controle, e de $0,623 \pm 0,26\%$ (med= $0,6\%$) para o grupo LES. Não houve diferença significativa entre os valores da FeNa^+ entre os dois grupos.

A Na_u basal, quando corrigida por $\mu\text{Eq}/\text{mg}$ creat, apresentou valor médio de $148,2 \pm 61,0 \mu\text{Eq}/\text{mg}$ creat (med= $142,9 \mu\text{Eq}/\text{mg}$ creat) no grupo controle, e de $125,5 \pm 48,9 \mu\text{Eq}/\text{mg}$ creat (med= $115,4 \mu\text{Eq}/\text{mg}$ creat) no grupo LES. Não houve diferença no valor basal médio da Na_u , entre o grupo LES e o grupo controle

5.2.3.4 Proteína transportadora do retinol urinária

A dosagem da *RBP* urinária mostrou valor médio basal de $0,0252 \pm 0,0145 \mu\text{g}/\text{ml}$ (med= $0,02 \mu\text{g}/\text{ml}$) no grupo LES. Não houve valor de *RBP* urinária igual a $0,4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ou maior que $0,4 \mu\text{g}/\text{ml}$ nas amostras estudadas.

TABELA 3 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL, DADOS LABORATORIAIS DA FASE BASAL E DA FASE PÓS-ESTIMULAÇÃO NO GRUPO CONTROLE E NO GRUPO LES

Exame / Grupo de pacientes	Fase basal			Fase pós-estimulação			Significância estatística
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
IFG controle (ml/min)	98,9	30,8	97,1	153,2	81,7	127,8	p< 0,037
IFG LES (ml/min)	105,3	25,9	105,6	168,1	56,9	170,6	p< 0,00045
IFG controle (ml/min/1,73m ²)	104,2	28,96	108,9	163,9	99,5	129,9	p< 0,026
IFG LES (ml/min/1,73m ²)	111,3	26,4	111,8	181,3	61,9	173,6	p< 0,00081
μ ALB controle (μ g/min)	14,3	19,4	4,4	28,7	52,9	5,2	p< 0,035
μ ALB LES (μ g/min)	25,8	30,3	13,5	73,5	131,5	32,47	p< 0,0006
μ ALB controle (μ g/mg creat)	26,4	40,8	5,6	33,3	58,9	6,6	ñs
μ ALB LES (μ g/mg creat)	33,6	34,4	16,7	88,4	173,3	30,0	p< 0,012
FeNa+ controle (%)	0,794	0,34	0,656	1,52	0,981	1,1345	p < 0,0018
FeNa+ LES (%)	0,623	0,26	0,6	1,84	1,96	1,05	p < 0,003
Natriurese controle (μ Eq/mg creat)	148,2	61,0	142,9	320,7	181,97	253,6	p < 0,0006
Natriurese LES (μ Eq/mg creat)	125,5	48,9	115,4	335,8	265,3	247,9	p < 0,0001
RBPu LES (μ g/ml)	0,0252	0,0145	0,02	0,0080	0,0047	0,0065	p< 0,0003

DP: desvio padrão, IFG: Índice de filtração glomerular, μ ALB: microalbuminúria, FeNa+: fração excretada de sódio, RBPu: proteína transportadora do retinol urinária, ñs: não significativo.

5.2.3.5 Bioquímica sérica

O valor médio da uréia sérica foi de $28,0 \pm 5,4$ mg/dl (med= 27,0 mg/dl) no grupo controle e de $25,7 \pm 7,98$ mg/dl (med= 25,0 mg/dl) no grupo LES. A média da glicemia de jejum foi de $90,5 \pm 7,7$ mg/dl (med= 88,0 mg/dl) no grupo controle e de $83,3 \pm 14,09$ mg/dl (med= 81,0 mg/dl) no grupo LES. Os valores médios da creatinina sérica para o grupo controle e para o grupo LES foram de $0,74 \pm 0,1$ mg/dl (med= 0,8 mg/dl) e de $0,7 \pm 0,1$ mg/dl (med= 0,02 mg/dl), respectivamente. O valor médio do sódio sérico foi de $137,7 \pm 2,1$ mEq/l (med= 138,0 mEq/l) para o grupo controle e de $137,0 \pm 2,5$ mEq/l (med= 137,0 mEq/l) para os pacientes com LES. Nenhum dos valores médios acima descritos apresentou diferença estatística significativa entre os dois grupos estudados.

Já o valor médio do potássio sérico de $4,5 \pm 0,5$ mEq/l (med= 4,5 mEq/l) foi mais elevado no grupo LES do que no grupo controle, cujo valor médio foi de $4,2 \pm 0,3$ mEq/l (med= 4,2 mEq/l) e essa diferença apresentou significância estatística ($p < 0,02$).

5.2.3.6 Bioquímica urinária

Os valores médios do sódio, potássio e cloreto urinários, corrigidos pelo volume urinário de 24 h, foram: sódio urinário $148,1 \pm 64,7$ mEq/24h (med= 139,7 mEq/24h) no grupo controle e $125,0 \pm 33,8$ mEq/24h (med= 128,3 mEq/24h) no grupo LES; potássio urinário $38,4 \pm 14,9$ mEq/24h (med= 35,1 mEq/24h) no grupo controle e $46,8 \pm 16,1$ mEq/24h (med= 47,2 mEq/24h) no grupo LES; cloro urinário $163,4 \pm 74,2$ mEq/24h (med= 144,0 mEq/24h) no grupo controle e $135,2 \pm 38,9$ mEq/24h (med= 140,0 meq/24h) no grupo LES. Não houve diferença significativa entre os valores médios do sódio, potássio e cloro urinário nos dois grupos estudados.

5.2.4 FASE PÓS-ESTIMULAÇÃO

A comparação dos dados laboratoriais do grupo controle e do grupo LES com relação ao IFG, μ ALB, FeNa^+ , Na_u e *RBP* urinária estão descritos na **tabela 4**.

5.2.4.1 Índice de filtração glomerular

No grupo controle, o valor médio do IFG aumentou de $98,9 \pm 30,8$ ml/min (med= 97,1 ml/min) para $153,2 \pm 81,7$ ml/min (med= 127,8 ml/min) na fase pós-estimulação, achado esse estatisticamente significativo ($p < 0,037$). Quando corrigido pela superfície corporal, o valor médio do IFG nesse grupo aumentou significativamente de $104,2 \pm 28,96$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (med= 108,9 mg/ml/ $1,73\text{m}^2$) para $163,9 \pm 99,5$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (med= 129,9 ml/min/ $1,73\text{m}^2$) ($p < 0,026$).

No grupo LES, o valor médio do IFG teve aumento estatisticamente significativo ($p < 0,00045$), de $105,5 \pm 25,9$ ml/min (med= 105,6 ml/min) para $168,1 \pm 56,9$ ml/min (med= 170,6 ml/min), na fase pós-estimulação. Quando corrigido pela superfície corporal, o valor médio do IFG no grupo LES aumentou significativamente de $111,3 \pm 26,4$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (med= 111,8 mg/ml/ $1,73\text{m}^2$) para $181,3 \pm 61,9$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ (med= 173,6 ml/min/ $1,73\text{m}^2$) ($p < 0,00081$).

Não houve diferença significativa entre os valores médios do IFG pós-estimulação nos dois grupos estudados. Já o IFG pós-estimulação corrigido pela superfície corporal foi significativamente maior no grupo LES do que no grupo controle ($p < 0,04$).

5.2.4.2 Microalbuminúria

A média da μ ALB pós-estimulação aumentou significativamente ($p < 0,035$) de $14,3 \pm 19,4 \mu\text{g/min}$ (med= $4,4 \mu\text{g/min}$) para $28,7 \pm 52,9 \mu\text{g/min}$ (med= $5,2 \mu\text{g/min}$) no grupo controle. Nesse grupo, quando corrigida por $\mu\text{g/mg creat}$, a μ ALB aumentou de $26,4 \pm 40,8 \mu\text{g/mg creat}$ (med= $5,6 \mu\text{g/mg creat}$) para $33,3 \pm 58,9 \mu\text{g/mg creat}$ (med= $6,6$), incremento esse não significativo.

No grupo LES, o valor médio da μ ALB aumentou significativamente pós-estimulação de $25,8 \pm 30,3 \mu\text{g/min}$ (med= $13,5 \mu\text{g/min}$) para $73,5 \pm 131,5 \mu\text{g/min}$ (med= $32,47 \mu\text{g/min}$) ($p < 0,006$). Nesses pacientes, quando corrigida por $\mu\text{g/mg creat}$, a μ ALB aumentou de $33,6 \pm 34,4 \mu\text{g/mg creat}$ (med= $16,7 \mu\text{g/mg creat}$) para $88,4 \pm 173,3 \mu\text{g/mg creat}$ (med= $30 \mu\text{g/mg creat}$), aumento também significativo ($p < 0,012$) ao contrário do observado no grupo controle.

Quando comparados os valores médios da μ ALB pós-estimulação dos dois grupos, observa-se que o grupo LES apresentou valor significativamente maior de μ ALB do que o grupo controle, tanto expressa em $\mu\text{g/min}$ ($p < 0,03$) quanto corrigida por $\mu\text{g/mg creat}$ ($p < 0,045$).

5.2.4.3 Fração excretada de sódio e natriurese

O valor médio da FeNa^+ pós-estimulação aumentou significativamente de $0,794 \pm 0,34\%$ (med= $0,656\%$) para $1,52 \pm 0,981\%$ (med= $1,1345\%$) no grupo controle ($p < 0,0018$) e de $0,623 \pm 0,26\%$ (med= $0,6\%$) para $1,84 \pm 1,96\%$ (med= $1,05\%$) no grupo LES ($p < 0,003$). Não houve diferença significativa nos valores da FeNa^+ pós-estimulação entre os dois grupos de pacientes.

TABELA 4 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL, COMPARAÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS DA FASE BASAL E PÓS-ESTIMULAÇÃO ENTRE O GRUPO CONTROLE E O GRUPO LES

Exame / Fase	Grupo controle			Grupo LES			Significância estatística
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
IFG basal (ml/min)	98,9	30,8	97,1	105,3	25,9	105,6	p = ñs
IFG pós-estimulação (ml/min)	153,2	81,7	127,8	168,1	56,9	170,9	p = ñs
IFG basal (ml/min/1,73m ²)	104,2	28,96	108,9	111,3	26,4	111,8	p = ñs
IFG pós-estimulação (ml/min/1,73m ²)	163,9	99,5	129,9	181,3	61,9	173,6	p < 0,04
μ ALB basal (μ g/min)	14,3	19,4	4,4	25,8	30,3	13,5	p < 0,04
μ ALB pós-estimulação (μ g/min)	28,7	52,9	6,6	73,5	131,5	32,47	p < 0,03
μ ALB basal (μ g/mg creat)	26,4	40,8	5,6	33,6	34,4	16,7	p = ñs
μ ALB pós-estimulação (μ g/mg creat)	33,3	58,9	6,6	88,4	173,3	30,0	p < 0,045
FeNa+ basal (%)	0,794	0,34	0,656	0,623	0,26	0,6	p = ñs
FeNa+ pós-estimulação (%)	1,52	0,981	1,134	1,84	1,96	1,05	p = ñs
Natriurese basal (μ Eq/mg creat)	148,2	61,0	142,9	125,5	48,9	115,4	p = ñs
Natriurese pós-estimulação (μ Eq/mg creat)	320,7	181,97	253,6	335,8	265,3	247,9	p = ñs
Potássio sérico basal (mEq)	4,2	0,3	4,2	4,5	0,5	4,5	p < 0,02

DP: desvio padrão, IFG: Índice de filtração glomerular, μ ALB: microalbuminúria, FeNa+: fração excretada de sódio, RBPu: proteína transportadora do retinol urinária, ñs: não significativo.

A Na_u pós-estimulação, quando corrigida em $\mu\text{Eq}/\text{mg creat}$, apresentou aumento médio de $148,2 \pm 61,0 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$ (med= $142,9 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$) para $320,7 \pm 181,97 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$ (med= $253,6 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$) no grupo controle ($p < 0,0006$); e de $125,5 \pm 48,9 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$ (med= $115,4 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$) para $335,8 \pm 265,3 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$ (med= $247,9 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$) no grupo LES ($p < 0,0001$). Não houve diferença significativa nos valores da Na_u pós-estimulação entre os dois grupos de pacientes.

5.2.4.4 Proteína transportadora do retinol urinária

A dosagem da *RBP* urinária pós-estimulação nos pacientes com LES mostrou valor médio de $0,0080 \pm 0,0047 \mu\text{g}/\text{ml}$ (med= $0,0065 \mu\text{g}/\text{ml}$), valor esse significativamente menor do que o encontrado na fase basal ($p < 0,0003$).

5.3 COMPARAÇÃO DOS DADOS DO PROTOCOLO DE RESERVA RENAL COM A CLASSE HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA

5.3.1 Classe I

Os dados clínicos, sorológicos e do protocolo de RFR dos pacientes da classe OMS I estão demonstrados no **anexo 4** e **anexo 5**.

A média de idade dos pacientes era de $38,0 \pm 15,1$ anos (med= $43,0$ anos) variando entre 21 e 50 anos. A média do *SLEDAI* foi de $0,7 \pm 1,15$ (med= $0,0$) e *rash* malar foi a alteração encontrada em apenas 1 caso. A média da dosagem da fração C3 do complemento foi de $118,14 \pm 16,52 \text{ mg}/\text{dl}$ e a média da dosagem da fração hemolítica do complemento foi de $97,0 \pm 22,3 \text{ U}/\text{l}$. Não houve positividade para anticópos anti-*dsDNA* neste subgrupo de pacientes

A média do IFG basal foi de $129,3 \pm 24,09$ ml/min e do IFG pós-estimulação foi de $193,8 \pm 52,6$ ml/min. Quando corrigido pela superfície corporal, o IFG basal foi de $143,56 \pm 29,88$ ml/min/ $1,73$ m² e o IFG pós-estimulação foi de $216,95 \pm 56,2$ ml/min/ $1,73$ m².

O valor médio da μ ALB basal foi de $41,54 \pm 53,8$ μ g/min. Neste grupo, o valor médio pós-estimulação foi de $240,04 \pm 360,94$ μ g/min. Quando corrigida por μ g/mg creat, a μ ALB basal foi de $48,76 \pm 57,9$ μ g/mg creat e a pós-estimulação foi de $308,0 \pm 482,7$ μ g/mg creat.

O valor médio do cálculo da FeNa^+ basal foi de $0,367 \pm 0,15\%$ e o pós-estimulação foi de $1,277 \pm 0,61\%$. Nesses pacientes, o valor médio da Na_u basal foi $86,35 \pm 26,39$ μ Eq/mg creat e o de pós-estimulação foi de $261 \pm 91,37$ μ Eq/mg creat.

A dosagem da *RBP* urinária mostrou valor médio basal de $0,031 \pm 0,036$ μ g/ml e valor pós-estimulação de $0,011 \pm 0,0047$ μ g/ml.

5.3.2 Classe OMS IIA

Os dados clínicos, sorológicos e do protocolo de RFR dos pacientes da classe OMS IIA estão demonstrados no **anexo 6** e **anexo 7**.

A média de idade dos pacientes era de $33,17 \pm 12,8$ anos (med= 30,5 anos) variando entre 18 e 67 anos. A média do *SLEDAI* foi de $1,5 \pm 1,5$ (med= 2,0), sendo observados *rash* malar e diminuição dos níveis de complemento sérico em 3 pacientes. A média da dosagem da fração C3 do complemento foi de $91,34 \pm 31,97$ mg/dl e a média da dosagem da fração hemolítica do complemento foi de $88,3 \pm 39,66$ UI. Não houve positividade para anticorpos anti-dsDNA neste subgrupo de pacientes

O valor médio do IFG basal foi de $91,95 \pm 29,97$ ml/min e do IFG pós-estimulação foi de $172,8 \pm 60,4$ ml/min. Quando corrigido pela superfície corporal, o valor médio do IFG basal foi de $98,36 \pm 22,4$ ml/min/1,73 m² e do IFG pós-estimulação foi de $186,35 \pm 67,9$ ml/min/1,73 m².

O valor médio da μ ALB basal foi de $17,06 \pm 16,36$ μ g/min e o de pós-estimulação foi de $46,6 \pm 59,4$ μ g/min. Quando corrigido por μ g/mg creat, o valor médio da μ ALB basal foi de $27,7 \pm 24,5$ μ g/ mg creat e o valor médio pós-estimulação foi de $50,84 \pm 76,7$ μ g/mg creat.

O valor médio basal do cálculo da $FeNa^+$ foi de $0,78 \pm 0,5\%$ e o de pós-estimulação foi de $1,65 \pm 1,07\%$. Nesses pacientes, o valor médio da Na_u basal foi de $151,99 \pm 48,87$ μ Eq/mg creat e o valor pós-estimulação foi de $264,0 \pm 191,6$ μ Eq/mg creat. Não houve diferença significativa nos valores do cálculo da $FeNa^+$ entre os pacientes da classe IIA ou IIB. Já a Na_u basal apresentou valor médio significativamente maior nos pacientes da classe IIA, quando comparado ao valor encontrado na classe IIB ($p < 0,028$)

O valor médio basal da *RBP* urinária foi de $0,024 \pm 0,04$ μ g/ml e o valor médio pós-estimulação foi de $0,0075 \pm 0,0039$ μ g/ml.

5.3.3 Classe IIB

Os dados clínicos, sorológicos e do protocolo de RFR dos pacientes da classe OMS IIB estão demonstrados no **anexo 8** e **anexo 9**.

A média de idade dos pacientes era de $29,6 \pm 5,7$ anos (med= 29,0 anos), variando entre 22 e 39 anos. A média do *SLEDAI* foi de $1,6 \pm 1,3$ (med= 2,0). O achado clínico-laboratorial mais freqüente foi diminuição dos níveis de complemento sérico

observado em 3 pacientes, seguido de *rash* malar em 2 casos. A média da dosagem da fração C3 do complemento foi de $86,14 \pm 24,6$ mg/dl e a média da dosagem da fração hemolítica do complemento foi de $76,2 \pm 22,7$ U/l. A pesquisa de anticorpos anti-dsDNA resultou positiva em apenas 1 paciente da classe IIB (R.A.)

O valor médio do IFG basal foi de $114,2 \pm 19,6$ ml/min e do IFG pós-estimulação foi de $123,32 \pm 21,6$ ml/min. O valor do IFG basal neste grupo foi significativamente mais elevado do que o do grupo IIA ($p < 0,04$) [figura 5]. Quando corrigido pela superfície corporal, o IFG basal foi de $123,32 \pm 21,6$ ml/min/ $1,73$ m² e o IFG pós-estimulação foi de $165,3 \pm 58,36$ ml/min/ $1,73$ m². O IFG corrigido basal foi significativamente maior nos pacientes da classe IIB quando comparado ao valor médio do IFG basal da classe IIA ($p < 0,03$) [figura 6].

Figura 5: Comparação do IFG Entre Classe OMS IIA e IIB

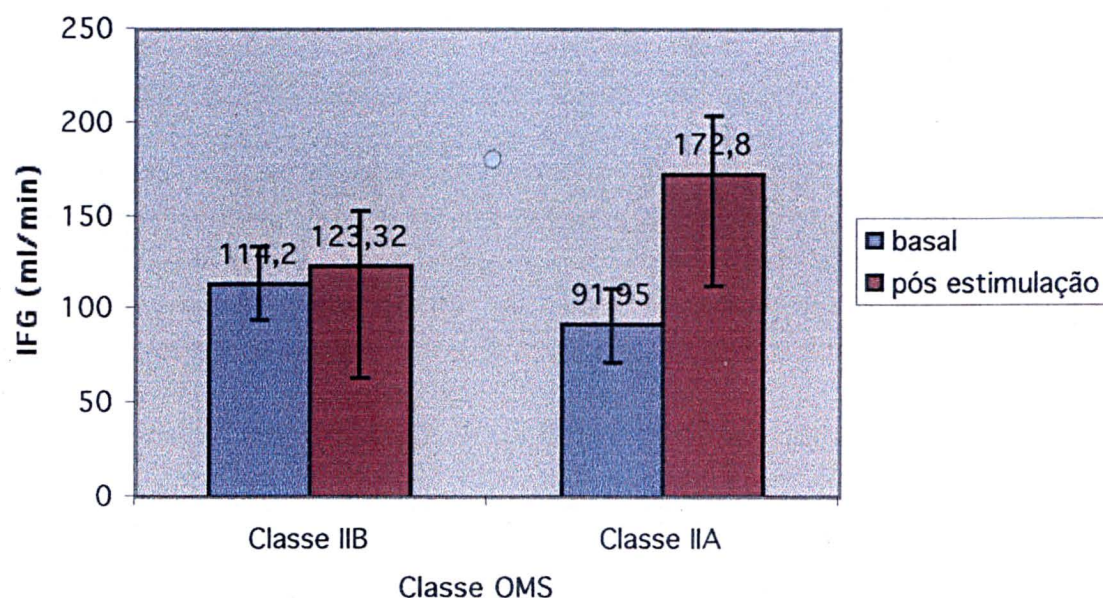
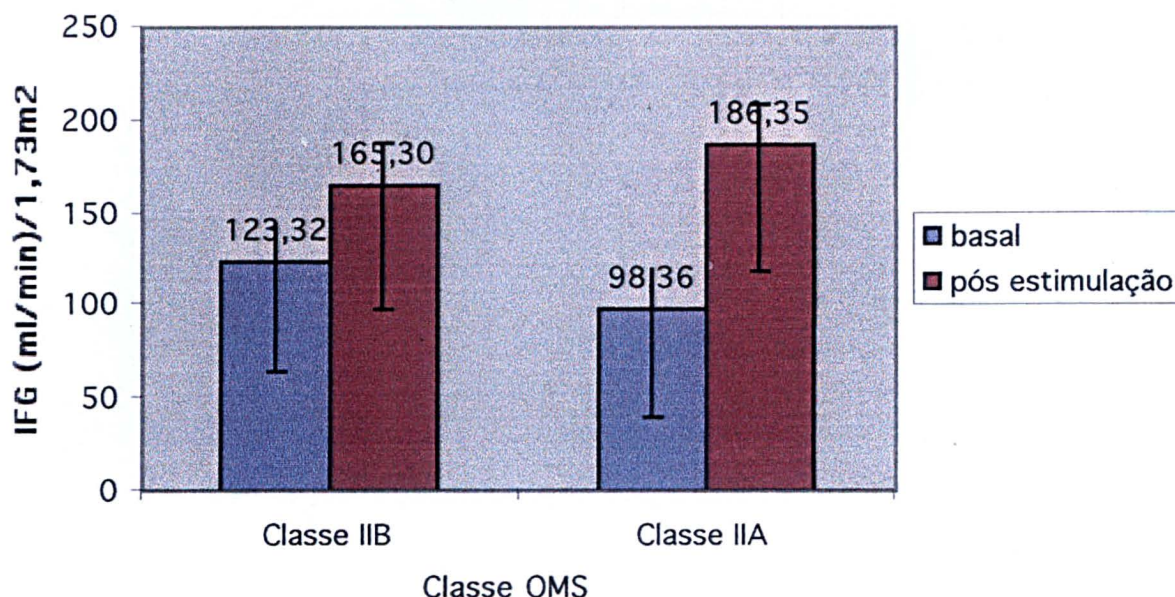


Figura 6: Comparação do IFG corrigido entre Classe OMS IIA e IIB



O valor médio da μ ALB basal foi de $31,65 \pm 35,41 \mu\text{g}/\text{min}$ e o de pós-estimulação foi de $55,8 \pm 47,7 \mu\text{g}/\text{min}$. Quando corrigido por $\mu\text{g}/\text{mg creat}$, o valor médio basal da μ ALB foi de $36,0 \pm 39,48 \mu\text{g}/\text{mg creat}$ e o de pós-estimulação foi de $67,56 \pm 51,65 \mu\text{g}/\text{mg creat}$. Não houve diferença significativa nos valores médios de μ ALB expressos em $\mu\text{g}/\text{min}$ ou corrigidos por $\mu\text{g}/\text{mg creat}$, basal ou pós-estimulação, entre os pacientes da classe IIA ou IIB.

O valor médio basal do cálculo da FeNa^+ foi de $0,57 \pm 0,275\%$ e o valor pós-estimulação foi de $2,35 \pm 2,55\%$. Neste grupo, o valor médio da Na_u basal foi de $108,65 \pm 36,18 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$ e o valor pós-estimulação foi de $332,2 \pm 187,3 \mu\text{Eq}/\text{mg creat}$.

O valor médio basal da RBP urinária foi de $0,0245 \pm 0,018 \mu\text{g}/\text{ml}$ e o valor pós-estimulação foi de $0,059 \pm 0,0039 \mu\text{g}/\text{ml}$. Não houve diferença significativa nos valores médios da RBP , basal ou pós-estimulação, entre os pacientes da classe IIA e IIB.

5.4 COMPARAÇÃO DOS DADOS DO PROTOCOLO DE ACORDO COM O AUMENTO PERCENTUAL NA RESERVA FUNCIONAL RENAL

5.4.1 Pacientes com aumento percentual na RFR maior que 10%

Os dados clínico-laboratoriais e os achados de biópsia renal nos pacientes com aumento percentual na RFR maior que 10% estão demonstrados no **anexo 10** e **anexo 11**.

Dos 25 pacientes estudados, 18 apresentaram aumento percentual na RFR maior que 10%. Destes, 11 (44%) eram portadores de GN classe IIA, 5 (20%) de GN IIB e 2 (8%) de GN classe I.

A média de idade neste grupo foi de $32,9 \pm 11,96$ anos, variando entre 18 e 67 anos. O *SLEDAI* foi de $1,7 \pm 1,4$ (med= 2,0) e *rash* malar foi o achado clínico mais comum nos pacientes (6/18, 33%). O valor médio da dosagem da fração C3 do complemento foi de $96,2 \pm 29,4$ mg/dl (med= 102,4 mg/dl) e a média da dosagem da fração hemolítica do complemento foi de $85,22 \pm 34,2$ U/l (med= 82,75 U/l). A pesquisa de anticorpos anti-dsDNA resultou positiva em apenas 1 paciente (R.A.).

O IFG apresentou valor médio basal de $97,83 \pm 24,96$ ml/min e valor médio pós-estimulação de $187,97 \pm 54,1$ ml/min. Quando corrigido pela superfície corporal, o valor médio do IFG basal foi de $103,97 \pm 23,3$ ml/min/1,73m² e o valor médio pós-estimulação foi de $201,08 \pm 60,96$ ml/min/1,72m².

A μ ALB apresentou valor médio basal de $33,87 \pm 37,32$ μ g/min e valor médio pós-estimulação de $50,3 \pm 50,3$ μ g/min. Quando corrigida por μ g/mg creat, a μ ALB apresentou valor médio basal de $31,54 \pm 32,19$ μ g/mg creat e valor médio pós-estimulação de $50,82 \pm 67,55$ μ g/mg creat.

O cálculo da FeNa^+ apresentou valor médio basal de $0,696 \pm 0,268\%$ e valor médio pós-estimulação de $1,475 \pm 1,946\%$. A Na_u apresentou valor médio basal de $139,16 \pm 47,76 \mu\text{Eq/mg creat}$ e valor médio pós-estimulação de $308,87 \pm 285,8 \mu\text{Eq/mg creat}$.

A dosagem da *RBP* urinária apresentou valor médio basal de $0,0554 \pm 0,04 \mu\text{g/ml}$ e valor médio pós-estimulação de $0,076 \pm 0,053 \mu\text{g/ml}$.

5.5.2 Pacientes com aumento percentual na RFR menor que 10%

Os dados clínico-laboratoriais e achados de biópsia renal nos pacientes com aumento percentual na RFR menor que 10% estão demonstrados no **anexo 12** e **anexo 13**.

Dos 25 pacientes estudados, 7 apresentaram aumento percentual na RFR menor que 10%. Destes, 5 (71%) eram portadores de GN classe IIB, 1 (14%) de GN classe IIA e 1 (14%) de GN classe I.

A média de idade neste grupo foi de $30,7 \pm 6,8$ anos, variando entre 22 e 43 anos. O *SLEDAI* foi de $0,9 \pm 1,1$ (med= 0,0), e diminuição dos níveis de complemento sérico foi o achado clínico mais comum nos pacientes (3/7, 42%). A média da dosagem da fração C3 do complemento foi de $82,8 \pm 25,7 \text{ mg/dl}$ (med= 78,9 mg/dl) e a média da dosagem da fração hemolítica do complemento foi de $82,71 \pm 26,9 \text{ U/l}$ (med= 85,0 U/l). Não houve positividade para anticorpos anti-dsDNA entre os pacientes que não apresentaram RFR.

O IFG apresentou valor médio basal de $124,64 \pm 17,95 \text{ ml/min}$ e valor médio pós-estimulação de $117,02 \pm 20,09 \text{ ml/min}$. Quando comparado ao grupo com RFR, o valor do IFG basal foi significativamente maior ($p < 0,014$), enquanto o valor do IFG pós-

estimulação foi significativamente menor ($p<0,05$). O valor médio do IFG basal corrigido pela superfície corporal foi de $130,14 \pm 24,75$ ml/min/1,73m² e o valor médio pós-estimulação foi de $130,36 \pm 24,75$ ml/min/1,72m². Quando comparado ao grupo com aumento maior que 10%, o valor do IFG corrigido basal foi mais elevado no grupo com aumento percentual menor que 10%, mas não significativamente, enquanto o valor do IFG pós-estimulação foi significativamente menor ($p<0,05$) neste último.

A μ ALB apresentou valor médio basal de $50,82 \pm 67,55$ μ g/min e valor médio pós-estimulação de $133,12 \pm 233,3$ μ g/min. Quando corrigida por μ g/mg creat, a μ ALB apresentou valor médio basal de $38,75 \pm 42,04$ μ g/mg creat e valor médio pós-estimulação de $184,99 \pm 303,39$ μ g/mg creat.

O cálculo da FeNa^+ apresentou valor médio basal de $0,43 \pm 0,137$ % e valor médio pós-estimulação de $2,789 \pm 2,75$ %. A Na_u apresentou valor médio basal de $90,5 \pm 33,1$ μ Eq/mg creat e valor médio pós-estimulação de $404,87 \pm 205,9$ μ Eq/mg creat. Os valores médios basais da FeNa^+ e da Na_u foram significativamente menores ($p<0,02$ e $p<0,02$, respectivamente) do que aqueles apresentados pelo grupo com RFR. Não houve diferença significativa nos valores pós-estimulação da FeNa^+ e Na_u entre os dois grupos de pacientes.

A dosagem da *RBP* urinária apresentou valor médio basal de $0,0488 \pm 0,0466$ μ g/ml e valor médio pós-estimulação de $0,07 \pm 0,049$ μ g/ml.

6 DISCUSSÃO

6.1 DA SELEÇÃO DOS PACIENTES

6.1.1 Pacientes que foram a óbito

Apesar da melhora na sobrevida nos portadores de LES observada nas últimas décadas, eles têm chance 3 vezes maior de morte precoce do que a população geral. A maioria dos óbitos entre os pacientes com LES são atribuíveis à atividade da doença, especialmente comprometimento renal e no sistema nervoso central, e infecções (KELLUM e HASERICKE, 1964; GINZLER et al., 1982; ABU-SHAKRA et al., 1995).

O óbito dos dois pacientes do estudo original foi causado por complicações infecciosas não relacionadas à exacerbação da atividade do LES. Já é sabido que infecção é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no LES, e anormalidades próprias da doença, que incluem muitas formas de disfunção imunológica, parecem participar no aumento da susceptibilidade à infecção, que ainda pode ser acentuada por tratamento com corticoesteróides e drogas imunossupressoras (GINZLER, 1997).

O paciente que evoluiu com choque séptico apresentava alguns fatores demográficos implicados como predisponentes para mortalidade aumentada em pacientes com LES. Era um paciente do sexo masculino, com 62 anos de idade quando do diagnóstico do LES. Apesar da controvérsia existente sobre a relação entre sexo e prognóstico do LES, vários estudos demonstraram que as mulheres portadoras da doença apresentam menor mortalidade do que os homens (WALLACE et al., 1981; KAUFMAN et al., 1989; SWAAK et al., 1989; WARD et al., 1995). Com relação à idade no diagnóstico, ABU-SHAKRA et al. (1995) observaram que pacientes com 50 anos de

idade ou mais quando do diagnóstico do LES apresentavam risco de morte aumentado quando comparados àqueles com LES diagnosticado antes dos 50 anos. Idade avançada também foi claramente associada com diminuição da sobrevida no estudo de WARD et al. (1995).

Além do sexo e idade, o paciente apresentava outra co-morbidade sob a forma de neoplasia gástrica. Excetuando-se uma prevalência aumentada para linfoma não-Hodgkin, sabe-se que todas as malignidades são raras no LES e que não são mais comuns do que na população em geral. No Japão, OKAYASU et al. (1984) realizaram um estudo de autópsia examinando o risco de câncer em pacientes com colagenoses. Apesar de ter sido observado que dermatomiosite era fortemente associada com o desenvolvimento de carcinoma gástrico, não se encontrou tal associação para o LES, parecendo assim não existir ligação entre LES e desenvolvimento de malignidade gástrica.

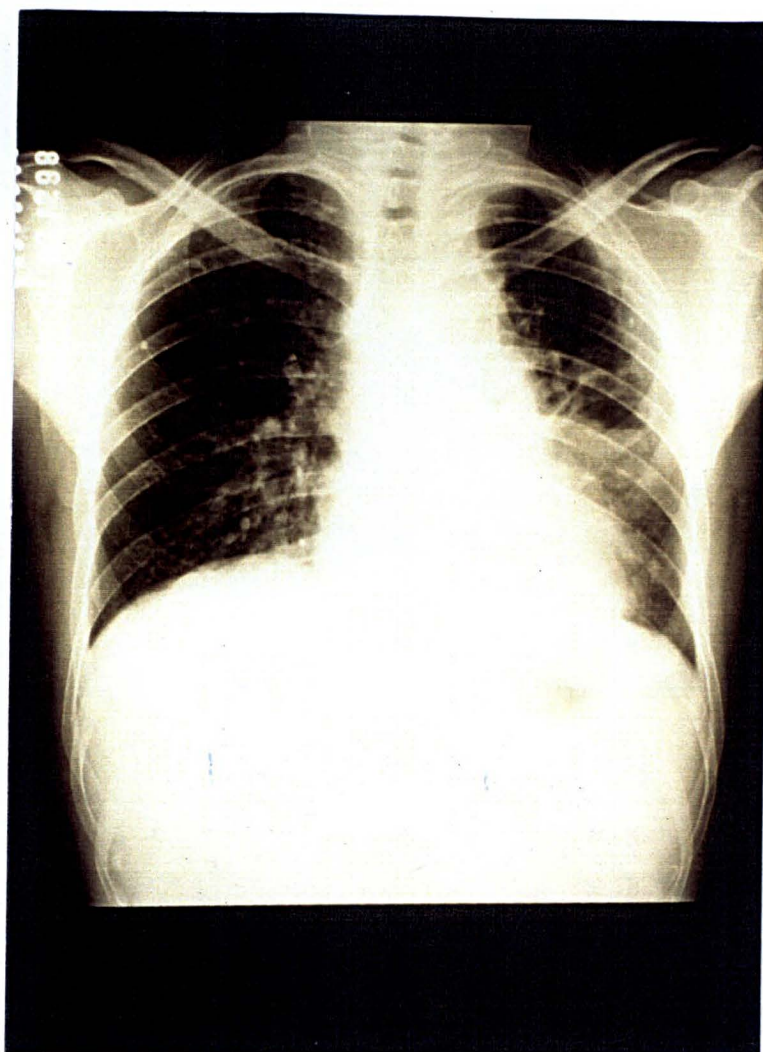
Quanto à ocorrência de choque séptico, existe uma tendência aumentada nos pacientes com LES – mesmo em remissão clínica – de desenvolver infecção bacteriana grave. STAPLES et al. (1974) observaram que infecções graves eram dez vezes mais freqüentes entre os pacientes com LES do que naqueles com artrite reumatóide e GN primária. Várias anormalidades, incluindo deficiência de imunoglobulina, deficiências de complemento herdadas ou adquiridas, defeitos na quimiotaxia, atividade fagocitária e hipersensibilidade tardia, podem ser responsáveis por essa susceptibilidade aumentada a infecções graves (BARTHOLOMEW e SHANAHAN, 1990).

A outra paciente que foi a óbito apresentou reativação de tuberculose pulmonar (TB). Tuberculose ativa pode mimetizar as manifestações do LES, atrasando assim o diagnóstico e tratamento apropriados. FENG e TAN (1982) encontraram TB em 16 de

311 pacientes com LES (5%) que estavam em seguimento em Cingapura entre 1963 e 1979. As características da TB associada ao LES incluíram alta incidência da forma miliar e pulmonar grave da doença, atraso no diagnóstico das formas extrapulmonares e tendência de atribuir as queixas sistêmicas como febre, astenia e emagrecimento ao LES propriamente dito. Sete dos casos observados foram fatais, 5 dos quais atribuídos diretamente a infecção pela micobactéria. Um estudo retrospectivo dos prontuários de 54 pacientes com LES e TB documentados, realizado nas Filipinas, mostrou comprometimento pulmonar da doença em 42 casos (75%); destes, 10 apresentavam a forma miliar da doença e 8 foram a óbito por insuficiência respiratória. Observou-se também maior valor médio do *SLEDAI* nos pacientes com TB grave como também não houve diferença na dose de prednisona entre os pacientes com formas mais ou menos graves de TB (VICTORIO-NAVARRA et al., 1996).

É interessante ressaltar que essa paciente evoluiu com tromboembolismo pulmonar – condição clínica freqüentemente associada à síndrome do anticorpo antifosfolípido, secundária ao LES, bem como a infecções bacterianas, como a tuberculose. SANTIAGO et al. (1989) estudaram 30 pacientes com TB, 53% dos quais apresentavam positividade para anticorpos anticardiolipina previamente à terapia – 47% com elevação na fração IgG e 27% mostraram isotipo IgM. Entretanto, a paciente em discussão não apresentou positividade para anticoagulante lúpico nem alterações nas frações IgG e IgM dos anticorpos anticardiolipina. A hemorragia pulmonar maciça, evento final que a levou a óbito, deveu-se provavelmente à forma grave de TB com cavitação pulmonar extensa (**figura 7**) que em algum ponto acometeu vaso sangüíneo pulmonar de maior calibre .

Figura 7 Paciente **M.A.A.A.** – Radiografia de tórax de 07/12/1998 mostrando doença fibrocavitária grave na transição entre lobo pulmonar superior e inferior esquerdo, nódulos e infiltrados pneumônicos difusos compatíveis com tuberculose pulmonar avançada.



6.1.2 Pacientes que desenvolveram comprometimento renal clínico-laboratorial

Dos 30 pacientes portadores de nefrite lúpica subclínica em acompanhamento ambulatorial periódico, apenas 3 (10%) desenvolveram comprometimento renal clínico-laboratorial. Esse número é similar ao encontrado por BENNETT et al. (1982), que analisaram 20 pacientes com LES sem evidência de comprometimento renal anteriormente submetidos a biópsia renal percutânea e seguidos clinicamente em período que variava de 6 a 96 meses; dessa série, apenas 4 pacientes desenvolveram evidências de comprometimento renal clínico e nenhum apresentou insuficiência renal com necessidade de tratamento substitutivo da função renal.

Em contraste, na série de 20 pacientes com nefrite lúpica silenciosa estudada retrospectivamente por GONZÁLEZ-CRESPO et al. (1990) não houve desenvolvimento de comprometimento renal clínico-laboratorial. Dos 20 casos, 2 perderam o seguimento e 15 apresentavam urinálise e creatinina sérica normais após seguimento de 10 anos. Entretanto 3 pacientes da série vieram a falecer por causas não-renais. Eles apresentavam função renal normal, e infecção foi a causa última que os levou à óbito (meningite bacteriana, choque séptico em um paciente com SIDA e sepse genitourinária). Esse achado é similar ao encontrado na presente série, em que 2 pacientes que apresentavam função renal normal foram à óbito por causas infecciosas.

Também o acompanhamento em longo prazo realizado por LEEHEY et al. (1982), de 12 pacientes com GN lúpica sem doença renal clínica, mostrou dados de evolução do comprometimento renal similares aos do presente estudo. Dos 3 casos com comprometimento renal, 2 apresentaram hipertensão leve a moderada, hematúria e proteinúria e 1 caso apresentou diminuição no valor da depuração da creatinina e

hipertensão grave. Nova biópsia renal nesses pacientes mostrou lesão mais ativa do que a encontrada na biópsia inicial nos dois primeiros casos e GN com lesão mais focal e áreas de esclerose no terceiro caso – que também foi iniciado em drogas citotóxicas. Apesar da similaridade da evolução da doença renal com a verificada no presente estudo, existem diferenças entre os dois que devem ser ressaltadas: a primeira é que o trabalho de LEEHEY foi realizado antes de ter sido proposta a classificação da OMS para nefrite lúpica utilizando apenas 3 categorias – GN difusa, GN focal e GN inativa. Não se sabe, por exemplo, se os casos descritos como GN ativa ou GN focal poderiam ser classificados como GN mesangial. Outra diferença é que todos os pacientes receberam tratamento com corticóide (e alguns com drogas citostáticas) após a primeira biópsia, independentemente da gravidade da lesão renal – fato que não ocorreu nesta série de pacientes. Claramente, o tratamento mais agressivo não garantiu curso clínico mais favorável, pois houve desenvolvimento de lesão mais grave em 3 pacientes, ao contrário do ocorrido no presente estudo, em que os pacientes foram tratados conservadoramente e somente quando apresentaram anormalidades clínicas os 3 casos descritos foram tratados agressivamente.

A realização de segunda biópsia nos pacientes com LES não é indicada para o seguimento da evolução da nefrite lúpica; no entanto pode ser útil para determinar a atividade da doença renal quando existe discordância entre os achados clínicos e os exames laboratoriais ou quando há necessidade de decisão terapêutica (BALOW et al., 1999). Na presente pesquisa, pesou na decisão de realizá-la nos 3 pacientes pela necessidade de decidir a terapia com drogas citostáticas, uma vez que o tratamento com corticoesteróides já havia sido intensificado. Os achados da segunda biópsia aqui encontrados não diferiram muito dos relatados pela literatura, pois em 2 casos o

diagnóstico permaneceu como GN mesangial e em 1 paciente houve evolução para GN proliferativa difusa.

Transformação entre as classes propostas pela OMS são freqüentes durante a evolução da nefrite lúpica. No estudo de BALDWIN et al. (1977) foram documentadas as transformações de GN proliferativa focal para GN proliferativa difusa e membranosa; de GN proliferativa difusa para GN membranosa, de GN membranosa para GN proliferativa difusa e de GN mesangial para GN proliferativa difusa e membranosa. HILL et al. (1992), revisando oito grandes estudos, encontraram transformação documentada através de biópsia renal em 32% dos pacientes e consideraram a transformação de GN proliferativa focal para GN proliferativa difusa a mais crítica, com incidência estimada em 30-40%. STAMENKOVIC et al. (1986), em seu seguimento em longo prazo de pacientes com nefrite lúpica, observaram que dos 3 pacientes com GN mesangial, a segunda biópsia mostrou regressão para a classe I em 1 paciente e progressão para lesões focais e segmentares em outro caso.

Na evolução observada na população deste estudo em 4 anos, apenas 3 casos apresentaram transformação ou doença renal clínica, confirmando a impressão de que as lesões da classe II são uma forma mais benigna de nefrite lúpica e que a transformação da classe II para as classes III e IV ocorre em menos de 5% dos pacientes com GN mesangial (HECHT et al., 1976; MOREL-MAROGER et al., 1976; APPEL e VALERI, 1994).

6.2 PROTOCOLO DO ESTUDO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL

6.2.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

A população estudada apresentou distribuição de idade semelhante no grupo controle e no grupo LES, não havendo diferença entre as médias de idade dos dois grupos. Essa semelhança é explicada, no que se refere ao grupo controle pelo fato de se considerar a idade critério de seleção para a doação renal – uma vez que os candidatos com idade avançada ou menores de 21 anos são desconsiderados – e, quanto ao grupo de pacientes, porque o LES acomete principalmente adultos jovens. Entre mulheres caucasianas, as taxas máximas de incidência da doença, específicas por idade, foram estimadas entre 15 e 44 anos por SIEGEL e LEE (1973), em 25 e 44 anos por MICHET et al. (1985) e em 20 e 39 anos por MCCARTY et al. (1995).

Poucos foram os estudos que analisaram a idade com relação à gravidade da nefrite lúpica e à sobrevida renal dos pacientes. Em 1995, DONADIO et al. realizaram um estudo clínico patológico em longo prazo, analisando os fatores prognósticos para nefrite lúpica. O grupo de estudo compreendeu 439 pacientes com média de idade de 33,5 anos – similar à encontrada no presente estudo de 32,3 anos – 83% dos quais tiveram sobrevida em 5 anos. Análise multivariada mostrou que diminuição da função renal, proteinúria maciça e idade jovem (< 30 anos) foram fatores prognósticos significativos de insuficiência renal. No presente estudo em nenhum dos casos se observou qualquer um dos parâmetros mencionados anteriormente, justificando-se talvez a sobrevida de 4 anos de 93% dos pacientes, observada no grupo LES. Já o estudo de AUSTIN et al. (1994), que analisou os dados clínico-histológicos que poderiam prenunciar a sobrevida renal em nefrite lúpica grave, mostrou que idade maior que 30 anos, raça negra e hematócrito menor que 26% eram dados clínico-laboratoriais

significativamente sugestivos de evolução para insuficiência renal. Todavia, dos 65 pacientes, 56 apresentavam nefrite lúpica grave (classe IV da OMS), diferentemente do presente estudo que mostrou a evolução de pacientes com nefrite subclínica (classe II da OMS) o que explica o fato de haver melhor sobrevida em pacientes portadores de LES com mais de 30 anos de idade.

A predominância do LES nas pessoas do sexo feminino já foi discutida em vários estudos clínicos que apontaram prevalência maior que 90% entre mulheres, principalmente no grupo de pacientes com idade variando entre 15 e 64 anos (FESSEL et al, 1974). Similarmente, no presente estudo se observou que 94% dos pacientes eram do sexo feminino, com idade entre 19 e 67 anos. O papel desempenhado pelo sexo feminino na patogênese do LES ainda é pouco compreendido, além do que a doença afeta a mulher predominantemente nos anos do seu período reprodutivo. Sabe-se que o metabolismo dos hormônios sexuais é anormal em alguns pacientes com LES, pois homens e mulheres com a doença metabolizam a testosterona mais rapidamente que o normal e os metabólitos estrogênicos do estradiol persistem por mais tempo nas mulheres com a doença. Parece também que a importância do sexo feminino na susceptibilidade da doença depende, em parte, do componente genético, pois experimentalmente, camundongos BXSB (nos quais a doença ocorre no sexo masculino pela presença de fator acelerador no cromossomo Y) desenvolvem doença pouco influenciada pela castração cirúrgica ou administração de hormônios sexuais (HAHN, 1997). De qualquer forma, uma melhor compreensão do papel do sexo feminino no LES permitiria maior avanço no entendimento da gênese da doença.

6.2.2 DADOS CLÍNICOS

6.2.2.1 Índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico

Não houve paciente com atividade grave da doença (*SLEDAI* > 10). Durante os últimos 20 anos, tem-se intensificado a procura de um recurso para aferir a atividade da doença no LES, e quase 60 métodos têm sido propostos (HAY et al., 1993; LIANG et al., 1989). Até o presente momento, vários índices clínico-laboratoriais incluindo o próprio *SLEDAI*, foram validados em estudos prospectivos, e sua reprodutibilidade, validade e sensibilidade a modificações da doença foram comparadas (BOMBARDIER et al., 1992; PETRI et al., 1992). Todavia ainda não foi estabelecida a aplicabilidade desses índices em estudos retrospectivos da doença, e um novo índice, o *European Consensus Lupus Activity Measurement* (EXCLAM), tem sido considerado ideal para estudos retrospectivos, devido à simplicidade do seu emprego (MOSCA et al., 2000), apesar de outros estudos se fazerem necessários para sua validação.

Várias foram as razões para utilização do *SLEDAI* no presente estudo. A primeira foi seu caráter prospectivo que permitiu a reavaliação de 30 pacientes já estudados anteriormente (ALMEIDA et al., 1999); a segunda foi a sua utilidade superior à dos outros índices para avaliar a atividade da doença em diferentes subgrupos de pacientes com LES (no caso, portadores de nefrite incipiente); e, por último, o fato de nenhum dos 25 pacientes do presente protocolo ter apresentado atividade renal clínico-laboratorial da doença conforme definido pelo *SLEDAI* (**anexo 2**) e de não haver grande diferença nessa definição em relação às propostas pelos outros índices de atividade do LES atualmente em uso .

Quanto aos achados clínico-laboratoriais, observou-se que *rash* malar, diminuição do complemento sérico e artralgias/artrite foram mais frequentes nesses

pacientes, diferindo do estudo de FRIES e HOLMAN (1975), cujos pacientes com nefrite apresentavam mais ulcerações orais e alopecia e menos artrite e *rash* malar. Já na revisão de literatura realizada por WALLACE (1997), que compreendeu oito séries de pacientes com LES entre 1956 e 1991, as manifestações cutâneas e músculo-esqueléticas se fizeram presentes em 10-61% e 53-95% dos casos, respectivamente; dados estes mais concordantes com o presente estudo. É sabido que a deposição de complemento no rim desempenha papel fisiopatológico importante na nefrite lúpica e que níveis baixos de C3 e CH50 têm sido associados com progressão de doença renal em alguns grupos de pacientes (PILLEMER et al., 1988; LAITMAN et al., 1989). No entanto o significado de testes sorológicos anormais em pacientes com LES na ausência de doença renal clínica é pouco claro. GLADMAN et al. (1979) realizaram um estudo em 14 pacientes com mínima atividade clínica da doença mas com FAN e células LE persistentemente positivos, baixos níveis de complemento sérico e alto nível de anticorpos anti-dsDNA. Nesses pacientes, o estudo dos linfócitos mostrou anormalidade na resposta imune humoral (resposta suprimida ao mitógeno ConA); e no seguimento em longo prazo não houve exacerbação da doença.

6.2.2.2 Dosagem da fração C3 e do complemento hemolítico total

As médias das dosagens da fração C3 e do complemento hemolítico total estiveram dentro dos índices de normalidade empregados para os métodos utilizados neste estudo. O complemento é considerado um dos principais mediadores humorais da inflamação, e sua ativação desempenha papel importante na patogênese do LES. Anormalidades no complemento sérico, principalmente diminuição dos níveis de C3 e de CH50, tendem a se relacionar com a atividade da nefrite lúpica. Em 1965, LANGE et

al. sugeriram que a manutenção de níveis normais de CH50 com o tratamento imunossupressor era associada com melhora na histologia renal. Em 1978, APPEL et al. estudaram prospectivamente 25 pacientes com nefrite lúpica e verificaram que normalização do CH50 com a terapia medicamentosa era associada com estabilização e melhora da doença. Por sua vez, PILLEMER et al. (1988), estudando a relação entre normalização do C3 sérico e alterações histológicas renais em pacientes com nefrite lúpica, observaram que os níveis de C3 se normalizaram na maioria dos casos submetidos a tratamento com drogas citotóxicas e que os portadores de níveis normais de C3 apresentavam menores índices de atividade na segunda biópsia renal; concluíram que níveis anormais de C3 podem indicar o grau de doença glomerular ativa. Já no estudo em que LAITMAN et al. (1989), compararam a evolução em longo prazo de pacientes com nefrite lúpica nos quais a normalização dos níveis de CH50 foi obtida ao se ajustar a terapia imunossupressora, os autores concluíram que pacientes com CH50 normal e biópsia renal com menor índice de cronicidade eram associados com melhor sobrevida e estabilização da função renal.

Deve-se mencionar que os valores médios de C3 (95,46 mg/dl) e de CH50 (84,5 U/l) encontrados no presente estudo foram muito similares aos encontrados na primeira avaliação dos mesmos pacientes em 1997 (C3= 73,24 mg/dl, CH50= 68,1 U/l), o que talvez possa demonstrar a boa evolução desses casos nos últimos quatro anos, ressaltando, conforme os estudos internacionais mencionados, os níveis normais de C3 e CH50 nos quais foram associados com melhora ou estabilização da doença renal no LES (APPEL et al., 1978, PILLEMER et al., 1988; LAITMAN et al., 1989).

6.2.2.3 Anticorpos anti-*dsDNA*

Apenas um paciente do protocolo apresentou positividade para anticorpos anti-*dsDNA*. A baixa positividade observada pode ser justificada pelo fato de os pacientes do estudo estarem em remissão clínica, ou seja, sem atividade da doença, conforme aferido pelo *SLEDAI*, no momento da dosagem. Também poderia ter influenciado tal achado o fato de todos os pacientes terem sido tratados anteriormente com corticoesteróides. Somente o trabalho de GOLDFARB et al. (1981) mostrou tão baixa positividade para anti-*dsDNA* em pacientes com LES e tal resultado foi em parte atribuído ao tratamento dos pacientes com corticóide. Por outro lado, a negatividade para anticorpos anti-*dsDNA* pode traduzir a ausência de doença renal clínica nesses pacientes nos últimos quatro anos, uma vez que o estudo de TER BORG et al. (1990) demonstrou que a determinação de anticorpos anti-*dsDNA* é um método específico para prever a ativação da nefrite lúpica. Outra razão que pode explicar a baixa positividade para anticorpos anti-*dsDNA* é que mais de 80% dos pacientes estudados são portadores de GN mesangial (OMS classe II), e altos títulos desses anticorpos têm sido mais freqüentemente encontrados em pacientes com GN proliferativa (OMS classe III e IV) (HILL et al., 1978).

Apesar de altos títulos de anti-*dsDNA* apresentarem especificidade maior que 90% para o diagnóstico de LES e geralmente indicarem doença clinicamente ativa ou risco aumentado para nefrite (HAHN & TSAO, 1997); não configuram isoladamente recaída da doença renal em todo paciente, sendo mais útil sua aferição combinada com dosagem do complemento sérico. No caso de qualquer alteração nos parâmetros sorológicos, especialmente do C3 e do anti-*dsDNA*, preconiza-se monitorização intensificada dos achados urinários (urinálise, proteinúria de 24 h, provas de função

renal) e outros sinais precoces de atividade da doença renal que possam indicar a necessidade de maior avaliação e intensificação dos tratamentos imunossupressores (AUSTIN, 1998).

6.2.3 FASE BASAL

6.2.3.1 Índice de filtração glomerular

Os valores basais do IFG , determinados pela depuração da creatinina, com ou sem correção pela superfície corporal, não variaram significativamente entre o grupo controle e o grupo LES. Já foi comprovado por RATAIN et al. (1990) que a depuração de creatinina afere acuradamente o IFG nos pacientes com LES sem evidência de doença renal clínica, pois os seus valores se aproximam em muito do valor do IFG obtido pela depuração do DTPA. Em indivíduos normais, a depuração da creatinina também afere acuradamente o IFG, pois o valor médio do quociente das depurações da creatinina pelas depurações do DTPA foi de $1,01 \pm 0,18$ (normal $\leq 1,10$) (BAUER et al., 1982). No entanto, o estudo de HERRERA-ACOSTA et al. (1987), realizado em 10 pacientes com nefropatia lúpica subclínica, mostrou que o IFG basal variou entre 73 e 109 ml/min com valor médio de $82,6 \pm 3,8$ ml/min, significativamente menor que o do grupo controle. Uma possível explicação para essa discrepância seria o próprio objetivo do trabalho, pois HERRERA-ACOSTA não visava a determinação da RFR na série de pacientes e sim sua supressão através da inibição da síntese de prostaglandinas. Outra justificativa seria a diferença na determinação do IFG realizada pela depuração do I^{125} -iotalamato em vez da depuração da creatinina aqui empregada, pois se tinha o conceito de que essa última geralmente superestimava a função glomerular em pacientes com nefropatia. Por último, deve-se ressaltar que, diferentemente deste trabalho, na amostra

de HERRERA-ACOSTA havia somente 10 casos; além disso, os autores não mencionam a atividade da doença no momento do estudo e não esclarecem se os pacientes foram ou não submetidos a tratamento anterior pela atividade do LES.

6.2.3.2 Microalbuminúria

O grupo LES apresentou valor médio basal de μ ALB significativamente maior que o grupo controle. A presença de μ ALB em pacientes com LES foi observada pela primeira vez no estudo de YAMADA et al. (1980) que verificaram maior quociente albumina/creatinina nesses pacientes do que nos controles, atribuindo à filtração glomerular aumentada a causa de albuminúria patológica. Vários estudos se seguiram e confirmaram o achado de excreção aumentada de albumina em pacientes com LES sem evidência clínico-laboratorial de nefrite. Entretanto a aplicabilidade clínica do exame não ficou bem determinada: TERAÍ et al. (1987) defenderam a dosagem de albumina urinária como instrumento útil para a abordagem terapêutica das exacerbações do LES; COTTIERO et al. (1995) concluíram que a μ ALB nos pacientes com LES sem nefrite ativa traduzia anormalidade persistente na função glomerular; BATTLE-GUALDA et al. (1997) consideraram que a albumina urinária poderia ajudar na avaliação da lesão glomerular residual após o tratamento da GN lúpica; e GUY et al (1997) mostraram que a μ ALB pode ter potencial no diagnóstico precoce e na monitorização subsequente da doença renal no LES.

Apesar da crescente implicação da μ ALB no prognóstico e no tratamento de pacientes com nefrite lúpica, a dosagem de μ ALB pode apresentar variações relacionadas com estado de hidratação (arrasto tubular), exercício físico e ortostase (CHACHATI et al., 1987). Por isso na presente pesquisa foi proposta a correção da

μ ALB por μ g/mg creat a fim de limitar a sua variação e mesmo assim, os valores médios basais corrigidos foram maiores no grupo LES do que no grupo controle, ainda que não significativamente. A razão para esse achado pode residir no fato de que a correção por μ g/mg creat corrige os efeitos da hiperfiltração glomerular em pacientes com LES sem história de nefrite. Já se demonstrou que inflamação ou esclerose glomerular e a produção anormal de substâncias vasoativas ou pró-inflamatórias podem estar presentes em pacientes com LES sem evidência clínica de nefrite (KIMBERLY et al., 1978).

6.2.3.3 Fração excretada de sódio e natriurese

Tanto no grupo LES quanto no grupo controle o cálculo da $FeNa^+$ mostrou valor basal médio menor que 1%. Esse achado descreve duas funções normais de túbulos renais íntegros: a extração de sódio e a extração de água do filtrado glomerular, observadas em indivíduos euvolêmicos com função renal normal e ingestão moderada de sal (BRICKER, 1982). Entretanto, existem outras situações clínicas que cursam com $FeNa^+$ diminuída, tais como obstrução aguda do trato urinário, nefrite intersticial medicamentosa e glomerulopatias. A utilidade do cálculo da $FeNa^+$ no diagnóstico diferencial das doenças renais só se justifica se interpretado em conjunto com a história clínica do paciente e com exames laboratoriais adicionais (ZARICH et al., 1985).

Os valores médios da Na_e corrigida também não foram significativamente diferentes entre os grupos estudados. Uma explicação para esse fato talvez fosse uma diferença na ingestão de cloreto de sódio por esses pacientes, levando à expansão do espaço extracelular e subsequente aumento na Na_e . Tal expansão do EEC induz a um aumento no volume circulante efetivo total, que é o estímulo primário para a excreção

aumentada de sódio. Adicionalmente, diminuição da pressão oncótica do plasma promove Na_+ ao diminuir a reabsorção de cloreto de sódio nos túbulos renais (ADROGUÉ & WESSON, 1994). Deve-se lembrar que nenhum paciente do grupo LES apresentou síndrome nefrótica, condição caracterizada por volume circulante efetivo diminuído, que não aumenta consistentemente após sobrecarga de cloreto de sódio.

6.2.3.4 Proteína transportadora do retinol urinária

Não houve valor aumentado de *RBP* urinária ($\geq 0,4 \mu\text{g/ml}$) nos pacientes do protocolo, o que pode indicar ausência de disfunção tubular nesses casos. SESSO et al. (1994) estudaram um grande número de pacientes com LES e vários graus de comprometimento renal, e observaram que 75% dos pacientes com LES e nefrite ativa apresentavam *RBP* urinária significativamente aumentada, mostrando que disfunção tubular é associada com atividade renal. Uma proporção similar de pacientes no estudo de GUY et al. (1997) apresentaram quociente *RBP*/creatinina aumentado, apesar de uma menor porcentagem dos casos estudados revelar nenhuma evidência clínica de comprometimento renal.

Pode-se melhor avaliar o achado de *RBP* urinária normal no presente estudo quando relacionado aos seguintes fatos: em nenhum paciente a doença se encontrava em atividade segundo o *SLEDAI*; não tinha havido intervenção terapêutica recente com necessidade de corticoesteróides ou drogas citotóxicas endovenosas; o IFG com base na depuração da creatinina não foi diferente dos controles. Esse conjunto de resultados afasta qualquer variável de confusão e sugere portanto ausência de disfunção tubular nessa população com LES e nefrite subclínica.

6.2.3.5 Bioquímica sérica

Não houve diferença estatística entre os valores médios da uréia, da creatinina e do sódio sérico entre os dois grupos estudados. Entretanto o valor médio do potássio sérico foi significativamente maior no grupo LES.

A elevação do potássio sérico em pacientes com LES pode ser devida a trombocitose, hemólise, acidose, insuficiência renal ou oligúria, fatores não presentes no grupo de estudo. Por sua vez, a excreção urinária de potássio e o IFG aferido pela depuração de creatinina foram normais no grupo LES. Numa tentativa de explicar a hiperpotassemia em pacientes com LES, DEFRONZO et al. (1977) estimularam a depleção de sódio com furosemida e acetazolamida mais bicarbonato e observaram aumento tanto da excreção urinária quanto da concentração sérica de aldosterona – excluindo hipoaldosteronismo nesses casos. Posteriormente, administrou-se fludrocortisona, sem conseqüente aumento da excreção urinária nem diminuição da concentração sérica de potássio. Os autores concluíram que pacientes com LES têm um defeito primário na secreção tubular renal de potássio, talvez relacionada a nefrite túbulo-intersticial mediada por complexos imunes.

6.2.3.6 Bioquímica urinária

Não houve diferença significativa entre os valores médios do sódio, potássio e cloro urinário nos dois grupos estudados.

A determinação do sódio urinário é recurso diagnóstico na avaliação de pacientes com depleção do EEC, oligúria, aderência à dieta hipossódica e dos níveis plasmáticos de renina. Nesses casos, o valor diagnóstico da aferição do sódio urinário é aumentado ao se determinarem os níveis de cloro urinário, que são proporcionais aos

de sódio. A excreção urinária de sódio e cloro permite a determinação do quociente Na^+/K^+ urinário que é um índice da ação da aldosterona no túbulo coletor, bem como o cálculo da fração excretada de Na^+ e Cl^- , que avalia o transporte de sal pelos túbulos renais (ADROGUÉ e WESSON, 1994).

A excreção urinária de potássio foi normal no grupo LES, o que pode indicar que seu mecanismo básico de excreção – secreção pelas células tubulares renais – está intacto. Esse mecanismo difere no caso da água e dos outros eletrólitos, que são excretados por filtração glomerular e reabsorção tubular parcial.

6.2.4 FASE PÓS ESTIMULAÇÃO

6.2.4.1 Índice de filtração glomerular

O valor médio do IFG pós-estimulação, corrigido ou não, aumentou significativamente nos dois grupos estudados.

BOSCH et al. (1983) foram os primeiros a sugerir que o aumento no IFG induzido por ingestão de proteínas representa uma medida indireta da RFR e que a ausência de resposta denota um estado de “hiperfiltração” dos néfrons remanescentes, causada pela elevação da pressão e do fluxo capilar glomerular que aumenta ao máximo a capacidade de filtração.

Esses achados foram similares aos de HERRERA-ACOSTA et al. (1987) que observaram resposta normal à ingestão aguda de proteínas por pacientes com nefrite lúpica subclínica. Todavia essa resposta hemodinâmica se modificou drasticamente após a administração de indometacina nos pacientes com LES, com diminuição significativa do IFG. Essa supressão da resposta vasodilatadora à ingestão protéica sugere que ela depende criticamente da integridade da síntese de prostaglandinas e

que a inibição crônica da ciclo-oxigenase pode constituir mecanismo adicional de lesão renal nesses casos.

Outros estudos de RFR em glomerulonefrites tratam principalmente da nefropatia por IgA. PLUVIO et al. (1996) mostraram que pacientes com nefropatia por IgA e biópsia renal normal (sem lesões segmentares, esclerose ou necrose) apresentaram elevação significativa do IFG pós-infusão de aminoácidos. Similarmente, BEUKHOF et al. (1985) observaram aumento no IFG em pacientes com nefropatia por IgA e depuração de creatinina maior que 73 ml/min; já os casos com depuração menor que 73 ml/min não apresentavam RFR, indicando que esta depende do IFG basal.

No entanto o que chama atenção no presente estudo é que o IFG pós-estimulação foi maior no grupo LES do que no controle ($181,3 \pm 61,9$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ vs. $163,9 \pm 99,5$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$). Esses resultados podem ter sido consequência do estado de hiperfiltração em que se encontram esses pacientes, indicando talvez que a função renal normal esteja sendo mantida pela utilização da RFR, o que seria compatível com a teoria de BRENNER et al. (1982), segundo a qual uma perda de tecido renal – no caso a nefrite lúpica subclínica caracterizada por proliferação mesangial e/ou depósitos de imunoglobulinas ou complemento na IF – impõe maior ônus para os néfrons remanescentes devido ao aumento no fluxo sanguíneo e na pressão do capilar glomerular.

6.2.4.2 Microalbuminúria

O valor médio da μALB pós-estimulação aumentou significativamente no grupo controle. Já foi observado por BELLO et al. (1999) que a infusão de aminoácidos induz μALB em indivíduos normais; segundo seu relato, a infusão de L-arginina levou ao

significativo aumento da μ ALB de $13,1 \pm 3,8 \mu\text{g}/\text{min}$ para $53,3 \pm 11,1 \mu\text{g}/\text{min}$, valores muito similares aos do presente estudo. Todavia, na série de BELLO, esse incremento foi igualmente significativo quando a μ ALB foi corrigida por $\mu\text{g}/\text{mg creat}$, o que não se observou aqui no grupo controle, em que houve incremento, porém não-significativo. A razão para essa diferença se deve talvez ao fato de que na série de BELLO se administrou solução que continha 5 vezes mais L-arginina do que no presente estudo (9.20 g). Essa diferença sugere que o conteúdo de L-arginina é fundamental para o aparecimento de μ ALB, fenômeno que se parece relacionar a mecanismos de ação renal da L-arginina através de propriedades catiônicas próprias e produção de óxido nítrico (KING et al., 1995). Outra razão é que não foi padronizada coleta de urina de 24 h ou de 6 h para a fase basal e sim amostra de urina isolada – coletada 60 min após início do protocolo. O maior problema quanto à utilização de amostra isolada de urina na determinação de μ ALB é o efeito variável do exercício e da ortostase na excreção de albumina (WINOCOUR e MARSHALL, 1998); por isso que no presente protocolo se teve o cuidado de coletar a urina de 24 h com o paciente internado e em repouso relativo.

No grupo LES, a μ ALB pós-estimulação aumentou significativamente, tanto expressa em $\mu\text{g}/\text{min}$ quanto em $\mu\text{g}/\text{mg creat}$, e esse aumento foi concomitante ao aumento no IFG corrigido pós-estimulação. Possivelmente, este é o primeiro estudo que afere a μ ALB pré- e pós-estimulação com infusão de aminoácidos em pacientes com nefrite lúpica. Já se havia demonstrado que a infusão de aminoácidos aumentava a excreção urinária de albumina em outras patologias. FIORETTO et al. (1990) observaram que em diabéticos do tipo 1 a albuminúria pós-ingestão protéica aumentava significativamente mais do que nos controles. Resultados similares foram demonstrados

por COTTONE et al. (1994) em pacientes com hipertensão essencial recém-diagnosticada.

O fato de o valor médio da μ ALB pós-estimulação, corrigida ou não, ser maior no grupo LES do que no grupo controle pode traduzir o componente de hiperfiltração existente nesses pacientes, uma vez que o IFG também aumentou mais significativamente no grupo LES do que no grupo controle. Sabe-se que pacientes com LES sem comprometimento renal clínico-laboratorial apresentam sempre algum grau de proliferação mesangial e/ou depósitos de imunoglobulinas glomerulares em suas biópsias renais (MAHAJAN et al., 1977) e que 40% dos pacientes com LES sem história de nefrite também apresentam defeitos leves na função glomerular (COTTIERO et al., 1995). Assim sendo, a infusão de aminoácidos pode levar a um aumento maior na permeabilidade glomerular – já alterada nesses casos – que favorece a filtração de albumina, e conseqüentemente a um aumento no filtrado tubular de albumina. Além disso, a resposta normal do IFG após a infusão de aminoácidos em pacientes com nefrite lúpica incipiente e μ ALB sugere que esta precede a diminuição do IFG e da RFR nesse grupo de pacientes.

6.2.4.3 Fração excretada de sódio e natriurese

Os valores médios pós-estimulação do cálculo da $FeNa^+$ e da Na_u aumentaram significativamente nos dois grupos estudados.

Pouca atenção tem sido dirigida às modificações induzidas por infusão de aminoácidos na função tubular. O comprometimento da função tubular nos eventos que seguem a infusão de aminoácidos é confirmado pelos resultados do aporte renal de sódio: aumento significativo tanto da $FeNa^+$ quanto da Na_u . LAVILLE et al. (1989)

caracterizaram o envolvimento da função tubular após ingestão de proteínas através do uso da depuração do lítio como marcador de função tubular, caracterizando separadamente as respostas proximal e distal. A resposta proximal consiste na diminuição da reabsorção de sódio e água, resultando em desequilíbrio túbulo-glomerular transitório. O aumento no aporte de sódio e fluído ao túbulo distal é em parte compensado por aumento na fração reabsorvida de sódio distal, resultando em Na_u significativamente aumentada. Assim, os autores demonstraram que a ingestão protéica induz predominantemente a uma resposta no túbulo proximal levando ao aumento na Na_u .

Por sua vez, COTTONE et al. (1994) observaram em hipertensos essenciais que após a infusão de aminoácidos houve significativo aumento do IFG e diminuição da Na_u , e atribuíram esse fato à vasodilatação das arteríolas preglomerulares causada pela diminuição do fluxo tubular distal. Essa hipótese, conhecida como mecanismo de retroalimentação túbulo-glomerular, foi proposta por SENEY e WRIGHT em 1985.

SLOMOWITZ et al. (1988) demonstraram que pacientes diabéticos do tipo 1 apresentavam aumento da $FeNa^+$ após infusão de aminoácidos somente após a administração de captopril e atribuíram esse incremento a maior aporte de sódio ao túbulo distal e proximal em resposta ao IFG aumentado.

A observação de que não houve diferença significativa nos valores da $FeNa^+$ e da Na_u pós-estimulação entre o grupo LES e o grupo controle talvez traduza a integridade do sistema tubular renal em pacientes com LES e nefrite incipiente.

6.2.4.4 Proteína transportadora do retinol urinária

No grupo LES, o valor médio da *RBP* urinária pós-estimulação foi significativamente menor do que o valor médio basal.

Já se verificou que a reabsorção de proteínas de baixo peso molecular ocorre através de um sistema de transporte de alta capacidade e baixa afinidade (MAACK et al., 1985). Dessa forma, mesmo com ampla variedade de volumes filtrados, a captação tubular percentual de proteínas de baixo peso molecular é quase constante, e o aumento no volume filtrado leva a um aumento proporcional nas taxas de excreção urinária dessas proteínas. Uma vez que no presente estudo a infusão de aminoácidos diminuiu a concentração de *RBP* urinária, é válido supor que os aminoácidos, de alguma forma, promovem a reabsorção tubular de *RBP* urinária. Três hipóteses podem explicar tal alteração no equilíbrio túbulo-glomerular após infusão de aminoácidos: (1) interferência direta no sistema de transporte do túbulo proximal, pois os aminoácidos também teriam afetado a reabsorção tubular de sódio; (2) ausência de efeito “arrasto tubular” associado à expansão de EEC; (3) competição entre proteínas de alto e baixo peso molecular para a captação tubular (PETERSON et al., 1965). Por sua vez, TOMLINSON et al. (1996) demonstraram que em pacientes com síndrome nefrótica a *RBP* urinária é a proteína de baixo peso molecular mais intimamente associada com lesões estruturais e minimamente afetada pela aumento da albuminúria. Neste estudo, os pacientes apresentaram μ ALB significativa e anormalidades estruturais mínimas (proliferação mesangial e/ou depósitos de imunoglobulinas glomerulares), o que talvez possa explicar a ausência de *RBP* urinária elevada, basal ou pós-infusão de aminoácidos.

6.5 COMPARAÇÃO DOS DADOS DO PROTOCOLO DE RESERVA RENAL COM A CLASSE HISTOLÓGICA DA NEFRITE LÚPICA

6.3.1 Classe OMS IIA

Não houve diferença entre as médias de idade dos pacientes da GN classe IIA e da GN classe IIB. ESDAILE et al. (1989) observaram em sua série de 87 pacientes seguidos em longo prazo que entre os pacientes com idade variando entre 24 e 37 anos ocorreu menor número de óbitos relacionados ao comprometimento renal do LES do que entre os pacientes com idade entre 15 e 23 anos. O *SLEDAI* não mostrou atividade da doença nesses casos, e *rash* malar foi a alteração clínica mais comum. FRIES e HOLMAN (1975) observaram que pacientes com nefrite eram menos afetados por artrite e *rash* malar. Os achados do presente estudo estão mais de acordo com o relato de CERVERA et al. (1993), que demonstraram que depois de artrite, *rash* malar era a manifestação clínica mais freqüente observada na evolução de pacientes com LES, ocorrendo em 58% dos casos.

Apesar da diminuição isolada em 3 pacientes, a média de C3 foi normal neste subgrupo, indicando que neles a doença renal se encontra estável pois diminuição persistente de C3 tem sido associada com progressão da nefrite em alguns estudos (PILLEMER et al., 1988; LAITMAN et al., 1989). Esse parâmetro sorológico, associado à negatividade para anticorpos anti-*dsDNA* observada nesses casos, é indicador importante da boa evolução da nefrite lúpica apresentada pelo subgrupo de pacientes com GN classe IIA .

Quanto ao protocolo de RFR, na fase basal, o valor médio do IFG se mostrou dentro dos valores de normalidade considerados para o método e não foi diferente do obtido em estudos que avaliaram o IFG pela depuração da creatinina em pacientes com

LES sem doença renal (COTTIERO et al., 1995; BATTLE-GUALDA et al., 1997). Por sua vez, o valor médio da μ ALB nessa fase também se mostrou dentro dos limites da normalidade (até 20 μ g/min). BATTLE-GUALDA et al. (1997) observaram em sua série de pacientes com LES sem nefrite, μ ALB média de 5,16 μ g/min; e a razão para tal diferença pode residir no fato de que foi coletada urina noturna de 8 h e não de 24 h, como no presente estudo. Aqui, após infusão de aminoácidos, houve aumento do IFG e a diferença entre o seu e o valor basal mostraram RFR >10% nesse subgrupo de pacientes. Esse incremento no IFG foi acompanhado por aumento similar na μ ALB, que chegou a valor médio dentro dos limites patológicos (20 μ g/min). Tais achados sugerem a existência de permeabilidade glomerular anormal nos portadores da classe IIA, resultante talvez da existência de depósitos imunes observados pela IF em alças capilares glomerulares nas biópsias renais desses pacientes.

Na fase pós-estimulação houve aumento tanto da $FeNa^+$ quanto da Na_u , confirmando que após infusão de aminoácidos existe maior aporte de sódio nos túbulos renais, o que pode indicar integridade do sistema tubular nesses casos. Entretanto a Na_u basal foi significativamente maior na classe IIA do que na classe IIB. O achado isolado de Na_u basal aumentada talvez possa ser justificado pela maior ingestão de NaCl por esse subgrupo de pacientes. Com isso, haveria expansão do EEC, levando a aumento do “volume circulante efetivo” e conseqüentemente a maior excreção urinária de sódio.

A dosagem de *RBP* urinária nesses casos apresentou não só valor médio basal muito inferior ao considerado normal pelo método ($\geq 0,4$ μ g/ml) como também diminuiu sensivelmente na fase pós estimulação. Esses resultados, em conjunto com os valores normais do IFG, da $FeNa^+$ e da Na_u – tanto basais quanto pós-estimulação – e o fato de

não haver nas biópsias renais depósitos de imunoglobulinas na IF e/ou alterações patológicas na MO nos túbulos renais sustentam a hipótese da integridade do sistema tubular renal em pacientes com LES e GN classe IIA.

6.3.3 Classe OMS IIB

Apesar de não ter havido diferença significativa entre as médias de idade dos portadores da classe IIB e dos pacientes portadores de GN classe IIA, já se demonstrou que idade jovem tanto no início da doença quanto no momento da biópsia renal é indicador de mau prognóstico renal (ESDAILE et al., 1989; AUSTIN et al., 1983; DONADIO et al., 1994). No presente estudo, os 3 pacientes que evoluíram com doença renal clínica eram portadores de GN classe IIB. Apesar de ter sido similar a média do *SLEDAI*, nos grupos IIA e IIB, nesse último o achado clínico-laboratorial mais comum foi diminuição dos níveis de complemento sérico, observado em 3 pacientes. Diminuição marcante no nível de C3 (< 60 mg/dl) foi prenúncio de insuficiência renal e óbito relacionado ao LES nos pacientes com nefrite lúpica analisados em longo prazo por ESDAILE et al. (1989). Aqui, de qualquer forma, os valores médios do C3 e do CH50 foram normais no grupo IIB, coincidindo com o estudo de APPEL et al. (1978), no qual a normalização do CH50 era associada com melhora da histologia renal; e com o de PILLEMER et al. (1988) em que níveis de C3 normais traduziam ausência de doença glomerular ativa. Apenas uma paciente deste grupo (R.A.) apresentou positividade para anticorpos anti-*dsDNA*, mas em título baixo (1:4) similar ao encontrado quando na avaliação feita em 1997 (ALMEIDA et al., 1999), porém os níveis de C3 e de CH50 nesse caso se encontram atualmente dentro dos limites de normalidade, afastando assim, atividade de doença renal nessa paciente.

Na fase basal do protocolo de RFR, o valor médio do IFG – corrigido ou não – apresentou-se também dentro da normalidade. Poucos foram os estudos que tentaram correlacionar os achados de biópsia renal com as provas de função renal no LES. O achado de IFG normal nessa população é similar ao do estudo de SINNIAH e FENG (1976), em que pacientes com função renal normal (proteinúria até 0,2 g/24h, menos que 5 cilindros hemáticos por campo e depuração de creatinina > 100 ml/min) apresentavam predominantemente lesões mínimas ou proliferação mesangial. Por sua vez, o IFG basal foi significativamente mais elevado do que no grupo IIA. Isso pode significar que os pacientes do grupo IIB apresentam algum grau de hiperfiltração pela ocorrência de proliferação mesangial documentada em suas biópsias renais. Após a infusão de aminoácidos houve aumento do IFG, corrigido ou não, denotando a presença de RFR. Apesar de não-significativo, esse aumento no IFG na classe IIB foi menor que o verificado na classe IIA. Já se demonstrou que pacientes com lesões glomerulares mais graves apresentam pior resposta hemodinâmica à infusão de aminoácidos. Isso ficou claro na nefropatia por IgA (PLUVIO et al., 1996), na GN pós-infecciosa (CLEPER et al., 1997) e na GN por lesões mínimas (ANTÓN-GAMERO et al., 1999). Entretanto, a razão para essa “pior resposta” não ficou clara, sendo atribuída a mecanismos intrínsecos renais, provavelmente hormonais. A falta de capacidade dos pacientes com GN classe IIB para aumentar mais seu IFG pode ser atribuída ao fato de que, sob condições basais, já existe vasodilatação intensa da arteríola aferente (visto o IFG basal significativamente aumentado), suficiente para que ela não sofra maior dilatação após a infusão de aminoácidos.

Esse aumento no valor do IFG basal observado na classe IIB foi acompanhado por aumento no nível basal médio de μ ALB não-corrigida, ao contrário do encontrado

na classe IIA. Esses achados podem ser justificados pelo fato destes pacientes apresentarem lesão renal mais grave, com proliferação mesangial em suas biópsias renais que levou à passagem de albumina pelo glomérulo. No entanto, se essas alterações do IFG e da μ ALB indicam um estadio inicial da nefrite lúpica, devem-se realizar ensaios clínicos para a avaliação de estratégias que revertam tais defeitos adjacentes da função renal.

Não houve diferença significativa nos valores médios da FeNa^+ e da Na_u pós-estimulação entre os pacientes da classe IIB e nos portadores de classe IIA. Nesses casos, a ausência de acometimento tubular nos eventos posteriores à infusão de aminoácidos pode ser confirmada pelo aporte renal de sódio normal e até aumentado. A fim de determinar a influência de aminoácidos na função tubular, BACH et al. (1994) realizaram depuração de lítio em pacientes com nefropatia por IgA e observaram que eles não tinham diferença significativa na função dos túbulos distal e proximal nos pacientes comparados aos controles. Os autores sugeriram que esse achado poderia ser indicativo de uma “reserva funcional tubular”, ou seja, de adaptação do rim à hiperfiltração no que concerne à função tubular, mas que outras investigações seriam necessárias para validar essa hipótese. Além do mais, a função tubular parece estar bem preservada nos pacientes com LES e GN classe IIB, pois a dosagem de *RBP* urinária, basal ou pós-estimulação, não se mostrou acima do limite da normalidade para o método nem foi diferente entre os grupos estudados. Esses achados podem confirmar a hipótese de que os efeitos da infusão de aminoácidos no aporte renal de proteínas – no caso a μ ALB – em pacientes com LES e nefrite incipiente sejam mais relacionados com alterações no volume filtrado glomerular do que com função tubular alterada.

6.4 COMPARAÇÃO DOS DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS E DE BIÓPSIA RENAL DE ACORDO COM O AUMENTO PERCENTUAL NA RESERVA RENAL

À biópsia, houve uma tendência em pacientes com aumento percentual na RFR menor que 10% de apresentar formas mais graves de lesão renal, visto que 71% eram portadores de GN classe IIB; ao contrário do grupo aumento percentual maior que 10% em que apenas 20% demonstraram tal lesão renal. Apenas no estudo de SINNIH e FENG (1976) se tentou relacionar a função renal com os achados de biópsia renal em pacientes com LES, observando os autores que, dos 10 casos de GN mesangial, 5 apresentavam comprometimento renal leve (presença de 5 a 9 cilindros hemáticos por campo e proteinúria de 24 h entre 0,2 a 1g), porém depuração de creatinina normal (> 100 ml/min). Essas observações coincidem em parte com as do presente estudo, uma vez que nele não houve anormalidade no sedimento urinário, nem proteinúria detectável pela fita reagente. Em sua série, SINNIH e FENG não mencionaram se houve ou não exacerbação da doença renal que necessitasse de tratamento clínico, nem se os pacientes estavam ou não em atividade da doença no momento da realização do estudo. Sabe-se que o aparecimento de cilindros celulares pode ser o prenúncio de exacerbação da doença renal no LES, principalmente em pacientes com proteinúria leve (HERBERT et al., 1995). Claramente, a população de pacientes com LES aqui descrita não apresentava alterações na urinálise, nem a doença estava em atividade conforme aferido pelo *SLEDAI*.

As médias de idade também não diferiram significativamente entre os grupos com aumento percentual na RFR maior ou menor que 10% (32,9 anos vs. 30,7 anos, respectivamente). Esse valor se encontra na faixa etária entre 24 e 37 anos, em que,

segundo ESDAILE et al. (1989), é menor a taxa de óbito relacionado ao comprometimento renal pelo LES. DONADIO et al. (1995) também mostraram que idade jovem (< 30 anos) nos doentes de LES é prenúncio significativo de insuficiência renal. A média do *SLEDAI* foi similar entre os dois grupos; no entanto os achados clínico-laboratoriais mostraram que o grupo com aumento percentual na RFR maior que 10% apresentou maior ocorrência de manifestações músculo-esqueléticas (*rash* malar), enquanto o grupo com aumento percentual na RFR menor que 10% apresentou menores níveis de complemento sérico. Mesmo estando os valores médios da dosagem de C3 e CH50 dentro da faixa de normalidade proposta nos métodos empregados, observou-se que o grupo sem RFR apresentou menor valor médio de C3 do que o grupo com RFR (82,8 mg/dl vs. 96,2 mg/dl). PILLEMER et al. (1988) demonstraram que níveis anormais de C3 podem sinalizar a gravidade da doença glomerular, o que foi confirmado neste estudo com o achado de menor valor médio de C3 no grupo com aumento percentual na RFR menor que 10%, uma vez que 71% desses pacientes eram portadores de GN classe IIB, caracterizada por proliferação mesangial.

No grupo com aumento percentual na RFR menor que 10%, o IFG – corrigido ou não – mostrou-se significativamente mais elevado na fase basal e significativamente mais baixo na fase pós-estimulação, do que os valores correspondentes do IFG no grupo com aumento percentual na RFR maior que 10%. Esse achado foi similar ao do estudo de RFR em diabéticos feito por BOSCH et al. (1986), que relacionaram esse fato com o permanente estado de vasodilatação das arteríolas aferentes renais, estado esse que tornaria a sobrecarga protéica incapaz de promover maior vasodilatação e portanto diminuir a RFR. Em pacientes com doença renal e IFG basal normal, BOSCH (1995) também observou menor capacidade de filtração do que nos indivíduos normais. A RFR

nesses casos foi variável, sugerindo que graus diferentes de lesão no parênquima renal podem ser associados com IFG basal normal e que a disfunção renal pode ser revelada ao se estimular um aumento súbito no IFG. TER WEE et al. (1986) compararam os resultados das provas de função renal de um grupo de pacientes com nefropatia por IgA e de outro com doenças renais variadas (GN crônica, nefrite intersticial, nefroesclerose, doença renal policística e nefropatia diabética) aos de um grupo controle. Todos os indivíduos apresentavam IFG basal ≥ 90 ml/min. Durante a infusão de dopamina houve aumento no IFG de 12,5% nos controles, de 8,4% nos portadores de nefropatia por IgA e de 2,6% no grupo com outras doenças renais. Os resultados indicaram que pacientes com doença por IgA com IFG basal normal apresentavam RFR normal. Já o grupo de pacientes com outras doenças renais apresentavam IFG basal normal e RFR diminuída, indicando que a função renal normal nesses casos era mantida pela utilização da RFR. Isso poderia explicar o porquê de o grupo sem RFR ter apresentado IFG basal significativamente aumentado (124 ml/min) e mínima resposta à infusão de aminoácidos.

Os valores médios basais de μ ALB – corrigida ou não – foram similares em ambos os grupos. Na fase pós-estimulação, esses valores foram marcadamente mais elevados no grupo com aumento percentual na RFR menor que 10%, em que alcançaram valores próximos a 200 μ g/min. O aumento da μ ALB encontrado no grupo sem RFR pode ser devido a alterações precoces na permeabilidade do capilar glomerular secundária a anormalidades hemodinâmicas glomerulares conforme sugerido por HOSTETTER et al. (1981). Essa hipótese pode ser confirmada nesta pesquisa pela ausência de RFR e aumento na excreção de albumina, bem como pela presença de lesões renais mais graves observadas neste grupo de pacientes. Até a

pode vir a ser utilizada como parâmetro para identificar tais pacientes em sua evolução clínica. Apesar das controvérsias quanto ao uso da depuração de creatinina como indicador do IFG, esse ainda é o método mais seguro e menos dispendioso para a prática clínica diária, desde que adequada a coleta de urina nas 24 h. Estudos adicionais sobre a permeabilidade da parede do capilar glomerular devem ser realizados para maior caracterização da disfunção glomerular em pacientes com nefrite lúpica, em especial sobre a dosagem da excreção urinária de albumina. Além disso, a presença de disfunção tubular renal pode ser avaliada pela determinação da *RBP* urinária e de outros parâmetros bioquímicos tais como cálculo da FeNa^+ e Na_u .

A atenção da maior parte dos estudos sobre nefrite lúpica incipiente centrou-se nas alterações morfológicas de biópsia renal (HOLLICRAFT et al., 1976; MAHAJAN et al., 1977; BENNETT et al., 1977; FONT et al., 1987), na dosagem de μALB isolada (YAMADA et al., 1980; TERAJ et al., 1987; COTTIERO et al., 1995) ou na tentativa de validar a utilização da depuração da creatinina como marcador do IFG (RATAIN et al., 1990). Nenhum desses estudos avaliou o comportamento hemodinâmico renal focalizando simultaneamente a reserva funcional, μALB e *RBP* urinária; além dos dados clínicos, sorológicos e de biópsia renal encontrados nesses pacientes.

No entanto a utilidade prática das observações descritas sobre população com LES e nefrite incipiente não pôde ser determinada. Talvez uma intervenção clínica, como dieta hipoprotéica que melhore as alterações hemodinâmicas, possa influenciar favoravelmente a história natural da doença, em especial o para o grupo com LES sem RFR. Já se demonstrou que em pacientes com síndrome nefrótica o captopril pode evitar o aumento da proteinúria pós-infusão de aminoácidos e que ele preserva a capacidade de filtração e a RFR, efeitos esses independentes do controle da pressão

arterial (GARINI et al., 1996). Entretanto, a prescrição de IECA e/ou dieta hipoprotéica para pacientes com nefrite lúpica incipiente ou outras glomerulopatias, que cursem com alteração na RFR, requer estudos à longo-prazo para validar sua utilização.

Na população estudada – portadores de LES e nefrite incipiente, em acompanhamento ambulatorial periódico – a determinação da RFR juntamente com a excreção urinária de albumina, de *RBP* urinária e eletrólitos foi esclarecedora em relação à caracterização do comprometimento da função renal nesses pacientes. Alteração em qualquer desses parâmetros acompanhada de qualquer sinal clínico-laboratorial de atividade do LES pode indicar a necessidade de maior investigação (por ex., nova biópsia renal) e/ou intensificação do tratamento imunossupressor.

7 CONCLUSÕES

- Os pacientes com LES e nefrite incipiente apresentaram, como um todo, RFR similar a do grupo controle, visto o aumento significativo no IFG após a infusão de aminoácidos. No entanto, o IFG corrigido pós-estimulação foi maior no grupo LES.

- O valor médio basal da μ ALB (μ g/min) foi significativamente maior no grupo LES. Na fase pós-estimulação, os valores médios da μ ALB – corrigida ou não – também foram significativamente maiores no grupo LES do que no grupo controle, indicando que na nefrite lúpica incipiente a alteração na permeabilidade glomerular precede a diminuição do IFG e da RFR.

- No grupo LES, a dosagem da *RBP* urinária não mostrou valor basal igual ou maior que 0,4 μ g/ml, e o valor médio da *RBP* pós-estimulação foi significativamente menor que o basal. Houve também aumento significativo na $\text{FeNa}^+/\text{Na}_u$ pós-estimulação

- Na comparação com os dados histológicos renais, os portadores de GN classe IIB apresentaram IFG basal – corrigido ou não – significativamente maior que os portadores de GN classe IIA. Esse achado confirma que os portadores de lesão histológica mais grave apresentam hiperfiltração. Já os portadores de GN classe IIA apresentaram Na_u basal significativamente mais elevada.

- Quando analisado o aumento percentual na RFR, observamos que 7 pacientes apresentaram aumento percentual na RFR menor que 10%. Em 71% destes pacientes houve predominância de GN classe IIB da OMS.

- O estudo prospectivo dos 30 pacientes com LES e nefrite incipiente mostrou que 2 pacientes foram a obito por complicações infecciosas graves e 3 desenvolveram comprometimento renal clínico-laboratorial. Nova biópsia renal mostrou transformação para forma mais grave de GN em apenas 1 caso.

REFERÊNCIAS

- AARDEN, L.A.; LAKMAKER, F.; DE GROOT, E.R.; SWAAK, A.J.; FELTKAMP, T.E. Detection of antibodies to DNA by radioimmunoassay and immunofluorescence. **Scan J Rheumatol Suppl** v. 11, p. 12-19, 1975.
- ABU-SHAKRA, M.; UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D.; GOUGH, J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center, II. Predictor variables form mortality. **J Rheumatol** v. 22, n. 7 , p. 1265-1270, 1995.
- ADROGUÉ, H.J.; WESSON, D.E. **Salt & Water**. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1994, 309p.
- ALMEIDA, R.V.; CARVALHO, J.G.R.; AZEVEDO, V.F.; MULINARI, R.A.; IOSHHI, S.O.; UTIYAMA, S.R.; NISIHARA, R. Microalbuminuria and renal morphology in the evaluation of subclinical lupus nephritis. **Clin Nephrol** v. 52, n. 4, p. 218-229, 1999.
- ALVESTRAND, A.; BERGSTRÖM, J. Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion, and in insulin-dependent diabetes induced by a liver hormone: Deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome. **Lancet** v. 1, n. 8370, p. 195-197, 1984.
- AMIEL., C.; BLANCHET, F.; FRIEDLANDER, G.; NITEMBERG, A. La réserve fonctionnelle rénale. **Rev Prat (Paris)** v. 42, n. 4, p. 413-416, 1992.
- AMORE, A.; COPPO, R.; ROCCATELLO, D.; MARTINA, G.; ROLLINO, C.; BASOLO, B.; NOVELLI, F.; AMPRIMO, M.C., CAVALLI, G.; PICCOLI, G. Single kidney function: effect of acute protein and water loading on microalbuminuria. **Am J Med** v. 84, n. 4, p. 711-717, 1988.
- ANTÓN-GAMERO, M.; CUERVO, S.M.; RODRIGUEZ-ARANGO, G.O.; GUERRERO, S.M. Función renal y reserva funcional renal en jóvenes que padecieron síndrome nefrótico a cambios mínimos en la infancia. **An Esp Ped** v. 50, n. 5, p. 455-458, 1999.

APPEL, A.E.; SABLAY, L.B.; GOLDEN, R.A.; BARLAND, P.; GRAYZEL, A.I. The effect of normalization of serum complement and anti-DNA antibody on the course of lupus nephritis. **Am J Med** v. 64, n. 2, p. 274-283, 1978.

APPEL, G.B.; COHEN, D.J.; PIRANI, C.L.; MELTZER, J.I.; ESTES, D. Long term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. **Am J Med** v. 83, n. 5, p. 877-885, 1987.

APPEL, G.B.; VALERI, A. The course and treatment of lupus nephritis. **Annu Rev Med** v. 45, p. 525-537, 1994.

AUSTIN III, H.A.; MUENZ, L.R.; JOYCE, K.M.; ANTONOVYCH, T.A.; KULLICK, M.E.; KLIPPEL, J.H.; DECKERD, J.L.; BALOW, J.E. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. **Am J Med** v. 75, n. 3, p. 382-392, 1983.

AUSTIN III, H.A.; BOUMPAS, D.T.; VAUGHAN, E.M.; BALOW, J.E. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contribution of clinical and histologic data. **Kidney Int** v. 45, n. 2, p. 544-550, 1994.

AUSTIN III, H.A. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. **Lupus** v. 7, n. 9, p. 618-621, 1998.

BACH, D.; MROWKA, H.; SXHAUSEIL, S.; GRABENSEE, B. Renal functional reserve in patients with IgA glomerulopathy. **Ren Fail** v. 16, n. 5, p. 617-627, 1994.

BAILLY, C.; ROINEL, N.; AMIEL, C. PTH-like glucagon stimulation of Ca and Mg reabsorption in Henle's loop of the rat. **Am J Physiol** v. 246, n. 2, p. F205-F212, 1984.

BALDWIN, D.S. Poststreptococcal glomerulonephritis – a progressive disease ? **Am J Med** v. 62, n. 1, p. 1-11, 1977.

BALDWIN, D.S.; GLUCK, M.L.; LOWENSTEIN, J.; GALLO, G.R. Lupus nephritis: clinical course related to morphological forms and their transitions. **Am J Med** v. 62, n. 1, p. 12-30, 1977.

BALOW, J.E.; BOUMPAS, D.T.; AUSTIN III, H.A. Systemic Lupus Erythematosus and the Kidney. In: LAHITA, R.G. (Ed.) **Systemic Lupus Erythematosus**. 3.ed. San Diego, CA : Academic Press, 1999. p.660.

BARTHOLOMEW, W.R.; SHANAHAN, S. Complement components and receptors: deficiencies and disease associations. **Immunol Series** v. 52, p. 33-51, 1990.

BATLLE-GUALDA, E.; MARTINEZ, A.C.; GUERRA, R.A.; PASCUAL, E. Urinary albumin excretion in patients with systemic lupus erythematosus without renal disease. **Ann Rheum Dis** v. 56, n. 6, p. 386-389, 1997.

BAUER, J.H.; BROOKS, C.S.; BURCH, R.N. Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. **Am J Kidney Dis** v. 2, n. 3, p. 337-346, 1982.

BELLO, E.; CAMELO, C.; LÓPEZ, M.D.; SOLDEVILLA, M.J.; GONZALEZ-PACHECO, F.R.; ROVIRA, A.; DELGADO, R.G.; ALCAZAR, J.M.; MARTELL, N.; GONZÁLEZ, J. Induction of microalbuminuria by L-arginine infusion in healthy individuals: an insight into the mechanisms of proteinuria. **Am J Kidney Dis** v. 33, n. 6, p. 1018-1025, 1999.

BENNETT, W.M.; BARDANA, E.J.; HOUGHTON, D.C.; PIROFSKY, B.; STRIKER, G.D. Silent renal involvement in systemic lupus erythematosus. **Int Arch Allergy Appl Immun** v. 55, n. 1-6, p. 420-428, 1977.

BENNETT, W.M.; BARDANA, E.J.; NORMAN, D.J.; HOUGHTON, D.C. Natural history of "silent" lupus nephritis. **Am J Kid Dis** v. 1, n. 6, p. 359-363, 1982.

BEUKHOF, H.R.; TER WEE, P.M.; SLUITTER, W.J.; DONKER, A.J.M. Effect of low-dose dopamine on effective renal plasma flow and glomerular filtration rate in 32 patients with IgA glomerulopathy. **Am J Nephrol** v. 5, n. 4, p. 267-270, 1985.

BIGAZZI, R.; BIANCHI, S. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal disease in essential hypertension. **Nephrol Dial Transplant** v. 10, n. 6, p. 10-14, 1995.

BLACKSHEAR, J.L.; ORLANDI, C.; HOLLENBERG, N.K. Serotonin and the renal blood supply: role of prostaglandins and the 5HT-2 receptor. **Kidney Int** v. 30, n. 3, p. 304-310, 1986.

BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; CARON, D.; CHANG, C.H.; and the COMMITTEE ON PROGNOSIS STUDIES IN SLE. Derivation of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. **Arthritis Rheum** v. 35, n. 6, p. 630-639, 1992.

BOSCH, J.P.; SACCAGGI, A.; LAUER, A.; RONCO, C.; BELLEDONNE, M.; GLABMAN, S. Renal functional reserve in humans. Effects of protein intake on glomerular filtration rate. **Am J Med** v. 75, n. 6, p. 943-950, 1983.

BOSCH, J.P.; LAUER, A.; GLABMAN, S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. **Am J Med** v. 77, n. 5, p. 873-879, 1984.

BOSCH, J.P.; LEW, S.; GLABMAN, S.; LAUER, A. Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidney. **Am J Med** v. 81, n. 5, p. 809-815, 1986.

BOSCH, J.P. Renal reserve. A functional view of glomerular filtration rate. **Seminars in Nephrology** v. 15, n. 5, p. 381-385, 1995.

BONSNES, R.W.; TAUSSKY, H.H. On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffé reaction. **J Biol Chem** v. 158, p. 581-591, 1945.

BOUBY, N.; TRINH-TRANG-TAN, M.M.; LAOUARI, D. Role of the urinary concentrating process in the renal effects of high protein intake. **Kidney Int** v. 34, n. 1, p. 4-12, 1988.

BRENNER, B.M.; MEYER, T.W.; HOSTETTER, T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. **N Engl J Med** v. 307, n. 11, p. 652-659, 1982.

BRICKER, N.S. Sodium homeostasis in chronic renal disease. **Kidney Int** v. 21, n. 6, p. 886-897, 1982.

CASTELLINO, P.; GIORDANO, C.; PERNA, A.; DEFRONZO, R.A. Effects of plasma aminoacid and hormone levels on renal hemodynamics in humans. **Am J Physiol** v. 255, n. 3, p. F444-F449, 1988.

CAVALLO, T.; CAMERON, W.R.; LAPENAS, D. Immunopathology of early and clinically silent lupus nephropathy. **Am J Pathology** v. 87, n. 1, p. 1-18, 1977.

CERVERA, R.; KHAMASHTA, M.A.; FONT, J.; SEBASTIANI, G.D.; GIL, A.; LAVILLA, P.; DOMENECH, I.; AYDINTUG, O.; JEDRIKAGORAL, A.; RAMON, E.; GALLEAZZI, M.; HAGA, H.J.; MATHIEU, A.; HOUSSIAU, F.; INGELMO, M.; HUGHES, G.R.V. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. **Medicine (Baltimore)** v. 72, n. 2; p. 113-124, 1993.

CHACHATI, A.; VON FRENCKELL, R.; FOIDART-WILLEMS, J.; GODON, J.P.; LEFEBVRE, P.J. Variability of albumin excretion in insulin-dependent diabetics. **Diabet Med** v. 4, n. 5, p. 441-445, 1987.

CHURG, J.; BERNSTEIN, J.; GLASSOCK, R.J. Glomerulonephritis of systemic diseases. In: _____. **Renal Disease – Classification and Atlas of Glomerular Diseases**. 2.ed. New York: Igaku-Shoin, 1995. P.151-156.

CLEPER, R.; DAVIDOVITZ, M.; HALEVI, R.; EISENSTEIN, B. Renal functional reserve after acute poststreptococcal glomerulonephritis. **Pediatr Nephrol** v. 11, n. 4, p. 473-476, 1997.

COTTIERO, R.A.; MADAIO, M.P.; LEVEY, A.S. Glomerular filtration rate and urinary albumin excretion rate in systemic lupus erythematosus. **Nephron** v. 69, n. 2, p. 140-146, 1995.

COTTONE, S.; VADALÁ, A.; CONTORNO, A.; MANGANO, M.T.; ZAGARRIGO, C.; PANEPINTO, N.; CERASOLA, G. The renal functional reserve in recently diagnoses essential hypertension. **Clin Nephrol** v. 41, n. 4, p. 219-224, 1994.

DAWNAY, A.; WILSON, A.G.T.; LAMB, E.; KIRBY J.D.T.; CATELL, W.R. Microalbuminuria in systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis** v. 51, n. 3, p. 384-388, 1992.

DEFRONZO, R.A.; COOKE, R.; GOLDBERG, M.; COX, M.; MYERS, A.R.; AGUS, Z.S. Impaired renal tubular potassium secretion in systemic lupus erythematosus. **Ann Intern Med** v. 86, n. 3, p. 268-271, 1977.

DOMOTO, D.T.; KASHGARIAN, M.; HAYSLET, J.P.; ADLER, M., SIEGEL, N.J. The significance of electron dense deposits in mild lupus nephritis. **Yale Journal of Biology and Medicine** v. 53, n.2, p. 317-324, 1980.

DONADIO JR, J.V.; HART, G.H.; BERGSTRALH, E.J.; HOLLEY, K.E. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. **Lupus** v. 4, n. 2, p. 109-115, 1995.

ESDAILE, J.M.; LEVINTON, C.; FEDERGREEN, W.; HAYSLETT, J.P.; KASHGARIAN, M. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of literature. **Q J Med** v. 72, n. 269, p. 779-833, 1989.

FAGUGLI, R.M.; BUONCRISTIANI, U.; SELVI, A.; COZZARI, M.; FEDELI, L.; BINI, V.; PAPI, F.; FALORNI, A.; PALUMBO. Reduction of renal functional reserve in kidney transplant recipients: a possible role of arachidonic acid metabolism alterations. **Clin Nephrol** v. 49, n. 6, p. 349-355, 1998.

FENG, P.H.; TAN, T.H. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** v. 41, n. 1, p. 11-14, 1982.

FESSEL, W.J. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. **Arch Intern Med** v. 134, n. 6, p. 1027- 1035, 1974.

FIORETTO, P.; TREVISAN, R.; VALERIO, A.; AVOGARO, A.; BORSATO, N.; DORIA, A.; SEMPLICINI, A.; SACERDOTI, D.; JONES, S.; BOGNETTI, E.; VIBERTI, G.C.; NOSADINI, R. Impaired renal response to a meat meal in insulin-dependent diabetes: role of glucagon and prostaglandins. **Am J Physiol** v. 258, n. 27, p. F675-683, 1990.

FLANIGAN, W.J.; BURNS, R.O.; TAKACS, F.J.; MERRILL, J.P. Serial studies of glomerular filtration rate and plasma renal flow in kidney transplant donors, identical twins and allograft recipients. **Am J Surg** v. 116, n. 5, p. 788-794, 1968.

FONT, J.; TORRAS, A.; CERVERA, R.; DARNELL, A.; REVERT, L.; INGELMO, M. Silent renal disease in systemic lupus erythematosus. **Clin Nephr** v. 27, n. 6, p. 283-288, 1987.

FRIEDLANDER, G.; BLANCHET-BENQUE, F.; NITENBERG, A.; LABORIE, C.; ASSAN, R.; AMIEL, C. Glucagon secretion is essential for aminoacido-induced hyperfiltration in man. **Nephrol Dial Transplant** v. 5, n. 2, p. 110-117, 1990.

FRIES, J.F.; HOLMAN, H.R. **Systemic Lupus Erythematosus: a clinical analysis**. 1.ed. Philadelphia: Saunders, 1975. 199p.

FUJIMORI, K.; SATOMI, S.; OKAZAKI, H. The effect of protein intake on creatinine clearance in transplanted kidneys. **Transplant Proc** v. 21, n. 1, p. 2048-2049, 1989.

GARINI, G.; MAZZI, A.; BUZIO, C.; MUTTI, A.; ALLEGRI, L.; SAVAZZI, G.; BORGHETTI, A. Renal effects of captopril, indomethacin and nifedipine in nephrotic patients after an oral protein load. **Nephrol Dial Transplant** v. 11, n. 4, p. 628-634, 1996.

GINZLER, E.M.; DIAMOND, H.S.; WEINER, J.; SCHLESINGER, M.; FRIES, J.F.; KLIPPEL, J.H.; HAHN, B.H. A multicenter study of outcome of systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. **Arthritis Rheum** v. 25, n. 6, p. 601-611, 1982.

GINZLER, E.M. Infections in systemic lupus erythematosus. In: WALLACE, D.J.; HAHN, B.H. (Ed.). **Dubois' Lupus Erythematosus**. 5.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p.903-914.

GISNEL – GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA NEFRITE LUPICA. Lupus Nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. **Am J Kidney Dis** v. 19, n. 5, p. 473-479, 1992.

GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; KEYSTONE, E.C. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus. A discordance between clinical and serologic features. **Am J Med** v. 66, n. 5, p. 210-215, 1979

GLUCK, S.L.; KLAHR, S. Enlarging our view of the diabetic kidney. **N Engl J Med** v. 324, n. 23, p. 1662-1664, 1991.

GOLDFARB, M.; BARBOSA, L.S.G.; LEDERMAN, R.; LEITE, N.; RUBINSTEIN, J.; GUIMARÃES, S.; MESQUITA, M.L. Lúpus eritematoso sistêmico: análise de 150 casos no Hospital dos Servidores do Estado – RJ. **Rev Bras Reumatol** v. 21, n. 4, p. 127-131, 1981.

GONZALEZ-CRESPO, M.R.; LOPEZ-FERNANDEZ, J.I.; USERA, G.; POVEDA, M.J.; GOMEZ-REINO, J.J. Outcome of silent nephritis. **Sem Arth Rheum** v. 26, n. 1, p. 486-476, 1996.

GUY, J.M.; BRAMMAH, T.B.; BERNSTEIN, R.M.; MCMURRAY, J.R.; TIESZEN, K.; COOPER, R.G. Urinary excretion of albumin and retinol binding protein in systemic lupus erythematosus. **Ann Clin Biochem** v. 34, n. 6, p. 668-674, 1997.

HAHN, B.H. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. The importance of female gender and sex hormones. In: WALLACE, D.J.; HAHN, B.H. (Ed.). **Dubois' Lupus Erythematosus**. 5.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 71.

HAHN, B.H.; TSAO, B.P. Antibodies to DNA. In: WALLACE, D.J.; HAHN, B.H. (Ed.). **Dubois' Lupus Erythematosus**. 5.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 416-417.

HAY, E.M.; BACON, P.A.; GORDON, C. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. **Q J Med** v. 86, n. 7, p. 447-458, 1993.

HECHT, B.; SIEGEL, N.; ADLER, M.; KASHGARIAN, M.; HAYSLETT, J.P. Prognostic indices in lupus nephritis. **Medicine** v. 55, n. 6, p. 163-181, 1976.

HERBERT, L.A.; DILLON, J.J.; MIDDENDORF, D.F.; LEWIS, E.J.; PETER, J.B. Relationship between appearance of urinary red blood cell/white blood cell casts and the onset of renal relapse in systemic lupus erythematosus. **Am J Kidney Dis** v. 26, n. 3, p. 432-438, 1995.

HERRERA-ACOSTA, J.; REYES, P.; MANAY, G.L.; PADILLA, L.; CALDERÓN, M.C.; RUIZ, A.; GROVAS, H.P. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas suprime la reserva funcional renal en pacientes con nefropatía lúpica. **La Rev Invest Clin (México)** v. 39, n. 2, p. 107-114, 1987.

HILL, G.S.; HINGLAIS, N.; TRON, F.; BACH, J.F. Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. **Am J Med** v. 64, n. 1, p. 61-79, 1978.

HIRSCHBERG, R.; ZIPSER, R.D.; SLOMOWITZ, L.A. KOPPLE, J.D. Glucagon and prostaglandins are mediators of aminoacid-induced rise in renal hemodynamics. **Kidney Int** v. 33, n. 6, p. 1147-1155, 1988.

HIRSCHBERG, R.; RABB, H.; BERGAMO, R.; KOPPLE, J.D. The delayed effect of growth hormone on renal function in humans. **Kidney Int** v. 35, n. 3, p. 865-870, 1989.

HOLLCRAFT, R.M.; DUBOIS, E.L.; LUNDBERG, G.D.; CHANDOR, S.B.; GILBERT, S.B.; QUISMORIO, F.P.; BARBOUR, B.H.; FRIOU, G.J. Renal damage in systemic lupus erythematosus with normal renal function. **J Rheumatol** v. 3, n. 3, p. 251-261, 1976.

HOSTETTER, T.H.; OLSON, J.L.; RENNKE, H.G.; VENKATACHALAM, M.A.; BRENNER, B.M. Hyperfiltration in remnant nephron: a potentially adverse response to renal ablation. **Am J Physiol** v. 241, n. 1, p. F85-F93, 1981.

HOSTETTER, T.H.; RENNKE, H.G.; BRENNER, B.M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. **Am J Med** v. 72, n. 3, p. 372-380, 1982.

HOSTETTER, T.H. Human renal response to a meat meal. **Am J Physiol** v. 250, n. 4, p. F613-F618, 1986.

JONES, S.L.; VIBERTI, G.C. Renal functional reserve in subjects with diabetes mellitus. **Seminar Nephrol** v. 15, n. 5, p. 475-481, 1995.

KAUFMAN, L.D.; GOMEZ-REINO, J.J.; HEINICKE, M.H.; GOREVIC, P.D. Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the literature. **Semin Arthritis Rheum** v. 18, n. 3, p. 189-197, 1989.

KELLUM, R.E.; HASERICK, J.R. Systemic lupus erythematosus. A statistical evaluation of mortality based on a consecutive series of 299 patients. **Arch Intern Med** v. 113, n. 1, p. 200-207, 1964.

KIMBERLY, R.P.; GILL, J.R.; BOWDEN, R.E.; KEISER, H.R.; PLOTZ, P.H. Elevated urinary prostaglandins and the effect of aspirin on renal function in lupus erythematosus. **Ann Intern Med** v. 89, n. 3, p. 336-341, 1978.

KING, A.J. Nitric oxide and the renal hemodynamic response to proteins. **Sem Nephrol**, v. 15, n. 5, p. 405-414, 1995.

KNAUSS, T.; ABOUD, H.E. Effects of serotonin on prostaglandins synthesis in rat cultures mesangial cells. **Am J Physiol** v. 251, n. 5, p. F844-F850, 1986.

KNOFF, R.F.; CONN, J.W.; FAJANS, S.S.; FLOYD, J.C.; GUNTSCHKE, E.M.; RULL, J.A. Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino-acids. **Am J Endocrinol** v. 25, n. 1, p. 1140-1144, 1965.

LAITMAN, R.S.; GLICKLICH, D.; SABLAY, L.B.; GRAYZEL, A.I.; BARLAND, P.; BANK, N. Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. **Am J Med** v. 87, n. 2, p. 132-138, 1989.

LANGE, K.; ORES, R.; STRAUSS, W.; WACHSTEIN, M. Steroid therapy of systemic lupus erythematosus based on immunologic considerations. **Arthritis Rheum** v. 8, n. 2, p. 244-259, 1965.

LAUER, A.; LEW, S.; GLABMAN, S.; BOSCH, J.P. Protein loading in diabetic patients: paradoxical effect on glomerular filtration rate (GFR). **Kidney Int** v. 25, n. 1, p. 248, 1984.

LAVILLE, M.; HADJ-AISA, A.; POZET, N.; LE BRAS, J.H.; LABEEUW, M.; ZECH, P. Glomerular responses to acute protein load: changes in creatinine and sodium handling. **Kidney Int** v. 36, n. 27, p. S59-S63, 1989.

LEEHEY, D.J.; Katz, A.I.; AZARAN, A.H.; ARONSON, A.J.; SPARGO, B.H. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow-up. **Am J Kidney Dis** v. 2, n. 1, p. 188-195, 1982.

LEVINE, M.M.; KIRSCHENBAUM, M.A.; CHAUDHARI, A.; WONG, M.W.; BRICKER, N.S. Effect of protein on glomerular filtration rate and prostanoid synthesis in normal and uremic rats. **Am J Physiol** v. 251, n. 4, p. F635-F641, 1986.

LEVY, M.; STARR, N.L. The mechanisms of glucagon-induced natriuresis in dogs. **Kidney Int** v. 2, n. 2, p. 76-84, 1972.

LIANG, M.H.; SOCHER, S.A.; LARSON, M.G.; SCHUR, P.H. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** v. 32, n. 9, p. 1107-1118, 1989.

MAACK, T.; PARK, C.H.; CAMARGO, M.J.F. Renal filtration, transport and metabolism of protein. In: SELDIN, D.W.; GIEBISCH, G. (Ed.). **The Kidney: Physiology and Pathophysiology**. New York: Raven Press Publishers, 1985. p. 1773-1802.

MAHAJAN, S.K.; ORDÓÑEZ, N.G.; FEITELSON, P.; LIM, V.S.; SPARGO, B.H. Lupus nephropathy without clinical renal involvement. **Medicine** v. 56, n. 6, p. 493-501, 1977.

MAYER, M.M. The complement system. **Sci Am** v. 229, n. 5, p. 54-56, 1973.

MCCARTY, D.J.; MANZI, S.; MEDSGER JR, T.A.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; LAPORTE, R.E.; KWOH, C.K. Incidence of systemic lupus erythematosus, Race and gender differences. **Arthritis Rheum** v. 38, n. 9, p. 1260-1270, 1995.

MICHALANY, J. Técnica histológica em Anatomia Patológica. São Paulo: Pedagógica e Universitária, 1980. 265p.

MICHET, C.J.; MCKENNA, C.H.; ELVEBACK, L.R. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. **Mayo Clin Proc** v. 60, n. 2, p. 105-113, 1985.

MOGENSEN, C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes mellitus. **N Engl J Med** v. 310, n. 6, p. 356-360, 1984.

MOGENSEN, C.E.; CHRISTENSEN, C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. **N Engl J Med** v. 311, n. 2, p. 89-93, 1984.

MOGENSEN, C.E. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes and late nephropathy. **Scand J Clin Lab Invest** v. 46, n. 3, p. 201-206, 1986.

MOREL-MAROGER, L.; MÉRY, J.P.; DROZ, D.; GODIN, M.; VERROST, P.; KOURILSKY, O.; RICHET, G. The course of lupus nephritis: contribution of serial renal biopsies. **Adv Nephrol Necker Hosp** v. 6, p. 79-118, 1976.

MOSCA, M.; BENCIVELLI, W.; VITALI, C.; CARRAI, P.; NERI, R.; BOMBARDIERI, S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Lupus** v. 9, n. 6, p. 445-450, 2000.

NAKANO, M.; UENO, M.; HASEGAWA, H.; WATANABE, T.; KURODA, T.; ITO, S.; ARAKAWA, M. Renal haemodynamic characteristics in patients with lupus nephritis. **Ann Rheum Dis** v. 57, n. 4, p. 226-230, 1998.

O'DELL, J.R.; HAYS, R.C.; GUGGENHEIM, S.J.; STEIGERWALD, J.C. Systemic lupus erythematosus without clinical renal abnormalities: renal biopsy findings and clinical course. **Ann Rheum Dis** v. 44, n. 6, p. 415-419, 1985

OKAMURA, T.; MIYAZAKI, M.; TODA, N. Responses of isolated dog blood vessels to glucagon. **Eur J Pharmacol** v. 125, n. 3, p. 395-401, 1986.

OKAYASU, I.; MIZUTANI, H.; KURIHARA, H.; YANAGISAWA, F. Cancer in collagen disease. A statistical analysis by reviewing the Annual Of Pathological Autopsy Cases (Nippon Boken Shuho) in Japan. **Cancer** v. 54, n. 9, p. 1841-1844, 1984.

PEDERSEN, L.M.; NORDIN, H.; SVENSSON, B.; BLIDDAL, H. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** v. 21, n. 1, p. 55-64, 1995.

PEREIRA, A.B.; NISHIDA, S.K.; VIEIRA, G.H.; LOMBARDI, M.T.F.C.; SILVA, M.S.; AJZEN, H.; RAMOS, O.L. Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assays of retinol-binding protein. **Clin Chem** v. 39, n. 3, p. 472-476, 1993.

PETERSON, P.A.; EVRIN, P.E.; BERGGARD, I. Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of β 2-microglobulin, albumin, and total protein. **J Clin Invest** v. 48, n. 7, p. 1189-1198, 1969.

PETRI, M.; BOCKENSTEDT, L.; COLMAN, J.; WHITING-O'KEEFE, Q.; FITZ, G.; SEBASTIAN, A.; HELLMANN, D. Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy. **Kidney Int** v. 34, n. 6, p. 832-839, 1988.

PETRI, M.; HELLMANN, D.; HOCHBERG, M. Validity and reability of lupus activity measures in the routine clinic setting. **J Rheumatol** v. 19, n. 1, p. 53-59, 1992.

PILLEMER, S.R.; AUSTIN III, H.A.; TSOKOS, G.C.; BALOW, J.E. Lupus nephritis: association between serology and renal biopsy measures. **J Rheumatol** v. 15, n. 2, p. 284-288, 1988.

PITTS, R.F. The effects of infusing glycine and of varying the dietary protein intake on renal hemodynamics in the dog. **Am J Physiol** v. 42, n. 3, p. 355-365, 1944.

PLUVIO, C.; DE PASCALE, E.; GIORDANO, M.; CIRILLO, D.; CARONE, M.; CASTELLINO, P.; GIORDANO, C. Correlation between glomerular morphology and renal haemodynamic response to amino-acid administration in patients with IgA nephropathy. **Nephrol Dial Transpl** v. 11, n. 12, p.2421-2425, 1996.

PREMEN, A.J. Protein-mediated elevations in renal hemodynamics: existence of a hepatorenal axis ? **Med Hypotheses** v. 19, n. 3, p. 295-309, 1986.

PREMEN, A.J. Splanchnic and renal hemodynamic responses to intraportal infusion of glucagon. **Am J Physiol** v. 253, n. 6, p. F1105-1112, 1987.

PREMEN, A.J.; POWELL, D.A.; CARROLL, R.G.; DOBBINS, D.E. Renal vascular response to amino acids: effects of pancreatectomy. **Am J Physiol** v. 258, n. 5, p. F1154-1163, 1990.

RAHMAN, M.A.A.; ISENBERG, D.A. Autoantibodies and lupus nephritis. In: LEWIS, E.J.; SCHWARTZ, M.M.; KORBET, S.M. (Ed.). **Lupus Nephritis**. Oxford: Oxford University Press, 1999. p. 1-21.

RATAIN, J.S.; PETRI, M.; HOCHBERG, M.C.; HELLMANN, D.B. Accuracy of creatinine clearance in measuring glomerular filtration rate in patients with systemic lupus erythematosus without clinical evidence of renal disease. **Arthritis Rheum** v. 33, n. 2, p. 277-280, 1990.

RODRÍGUEZ-ITURBE, B.; HERRERA, J.; GARCIA, R. Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal postacute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. **Lancet** v. 2, n. 8453, p. 461-464, 1985.

ROUBENOFF, R.; DREW, H.; MOYER, M.; PETRI, M.; WHITING-O'KEEFE, Q.; HELLMANN, D.B. Oral cimetidine improves the accuracy and precision of creatinine clearance in lupus nephritis. **Ann Int Med** v. 113, n. 7, p. 501-506, 1990.

SACKMANN, H.; TRAN-VAN, T.; TACK, I.; HANAIRE-BROUTIN, H.; TAUBER, J.P.; ADER, J.L. Renal functional reserve in IDDM patients. **Diabetologia** v. 41, n. 1, p. 86-93, 1998.

SANTIAGO, M.B.; COSSEMELLI, W.; TUMA, M.F. Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. **Clin Rheumatol** v. 8, n. 1, p. 23-28, 1989.

SENEY, F.D.; WRIGHT, F.S. Dietary protein suppresses feedback control of glomerular filtration in rats. **J Clin Invest** v. 75, n. 2, p. 558-568, 1985.

SESSO, R.; RETTORI, R.; NISHIDA, S.; SATO, E.; AJZEN, H.; PEREIRA, A.B. Assessment of lupus nephritis activity using urinary retinol-binding protein. **Nephrol Dial Transplant** v. 9, p. 367-371, 1994.

SHEMESH, O.; GOLBETZ, H.; KRISS, J.P.; Myers, BD. Limitations of creatinine clearance as a filtration marker in glomerulopathic patients. **Kidney Int** v. 28, n. 5, p. 830-838, 1985.

SIEGEL, M.; LEE, S.L. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Semin Arthritis Rheum** v. 3, n. 1, p. 1-54, 1973.

SINNIAH, R.; FENG, P.H. Lupus nephritis: correlation between light, electron microscopic and immunofluorescent findings and renal function. **Clin Nephrol** v. 6, n. 2, p. 340-351, 1976.

SLOMOWITZ, L.A.; HIRSCHBERG, R.; KOPPLE, J.D. Captopril augments the renal response to an aminoacid infusion in diabetic adults. **Am J Physiol** v. 255, n. 24, p. F755-F762, 1988.

STAMENKOVIC, I.; FAVRE, H.; DONATH, A.; ASSIMACOPOULOS, A.; CHATELANAT, F. Renal biopsy in SLE irrespective of clinical findings: long-term follow-up. **Clin Nephrol** v. 26, n. 3, p. 109-115, 1986.

STAPLES, P.J.; GERDING, D.N.; DECKER, J.L.; GORDON JR, R.S.; Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** v. 17, n. 1, p. 1-10, 1974.

SWAAK, A.J.G.; NOSSENT, J.C.; BRONSVELD, W.; VAN ROOYEN, A.; NIEUENHUYS, E.J.; THEUNS, L.; SMEEK, R.J.T. Systemic lupus erythematosus. I: outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. **Ann Rheum Dis** v. 48, n. 6, p. 447-454, 1989.

TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.; MASI, A.T.; MCSHANE, D.J.; ROTHFIELD, N.F.; SCHSLLER, J.G.; TALAL, N.; WINCHESTER, R.J. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** v. 25, n. 11, p. 1271-1277, 1982

TERAI, C.; NOJIMA, K.; TAKANO, K.; YAMADA, A.; TAKAKU, F. Determination of urinary albumin excretion by radioimmunoassay in patients with subclinical lupus nephritis. **Clin Nephrol** v. 27, n. 2, p. 79-83, 1987.

TER BORG, E.J.; HORST, G.; HUMMEL, E.J.; LIMBURG, P.C.; KALLENBERG, C.G.M. Measurement of increases in anti-double stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** v. 33, n. 5, p. 634-643, 1990.

TER WEE, P.M.; ROSMAN, J.B.; VAN DER GEEST, S.; DONKER AB, J.M. Renal hemodynamics during separate and combined infusion of aminoacids and dopamine. **Kidney Int** v. 29, n. 4, p. 870-874, 1986.

TER WEE, P.M.; VAN BALLEGOOIE, E.; ROSMAN, J.B.; MEIJER, S.; DONKER, A.J.M. Renal reserve filtration capacity in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Nephrol Dial Transpl** v. 2, n. 6, p. 504-509, 1987.

TOMLINSON, P.A. Low molecular weight proteins in children with renal disease. **Pediatr Nephrol** v. 6, n. 6, p. 565-571, 1996.

TUTTLE, K.R.; BRUTON, J.L.; PERUSEK, M.C.; LANCASTER, J.L.; KOPP, D.T.; DEFRONZO, R.A. Effect of strict glycemic control on renal hemodynamic response to amino acids and renal enlargement in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Eng J Med** v. 324, n. 23, p. 1626-1632, 1991.

VEELKEN, R.; HILGERS, K.F.; HARTNER, A.; HAAS, A.; BERND STERZEL, R. Nitric oxide synthase isoforms and glomerular hyperfiltration in early diabetic nephropathy. **J Am Soc Nephrol**, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2000.

VIBERTI, G.C.; HILL, R.D.; JARRET, R.J.; ARGYROPOULOS, A.; MAHMUD, U.; KEEN, H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet** v. 1, n. 8287, p. 1430-1432, 1982.

VIBERTI, G.C.; BOGNETTI, E.; WISEMAN, M.J.; DODDS, R.; GROSS, J.L.; KEEN, H. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. **Am J Physiol** v. 253, n. 3, p. F388-F393, 1987.

VICTORIO-NAVARRA, S.T.G.; DY, E.E.R.; ARROYO, C.G.; TORRRALBA, T.P. Tuberculosis among filipino patients with systemic lupus erythematosus. **Sem Arthritis Rheum** v. 26, n. 3, p. 628-634, 1996.

YAMADA, A.; MIYAKAWA, Y.; SHIBATA, S.; KOSAKA, K. Radioimmunoassay of urine albumin in subclinical lupus nephritis. **N Engl J Med** v. 303, n. 11, p. 643, 1980.

WALLACE, D.J.; PODELL, T.; WEINER, J.; KLINENBERG, J.R.; FOROUZESH, S.; DUBOIS, E.L. Systemic lupus erythematosus – survival patterns. Experience with 609 patients. **JAMA** v. 245, n. 9, p. 934-938, 1981.

WALLACE, D.J. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. In: WALLACE, D.J.; HAHN, B.H. (Ed.). **Dubois' Lupus Erythematosus**. 5.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 627-633.

WARD, M.M.; PYUN, E.; STUDENSKI, S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. **Arthritis Rheum** v. 38, n. 10, p. 274-283, 1995.

WINOCOUR, P.H.; MARSHALL, S.M. Measurement and expression of microalbuminuria. In: _____ (Ed.). **Microalbuminuria – Biochemistry, epidemiology and clinical practice**. Cambridge: Cambridge University Press, 1998. p. 11-39.

WOODS, L.L.; LELAND MIZELLE, H.; HALL, J.E. Control of renal hemodynamics in hyperglycemia: possible role of túbulo-glomerular feedback. **Am J Physiol** v. 252, n. 1, p. F65-F73, 1987.

WOOLF, A.; CROKER, B.; OSOFSKY, S.G.; KREDICH, D.W. Nephritis in children and young adults with systemic lupus erythematosus and normal urinary sediment. **Pediatrics** v. 64, n. 5, p. 678-685, 1979.

ZARICH, S.; FANG, L.S.T.; DIAMOND, J.R. Fractional excretion of sodium. Exceptions to its diagnostic value. **Arch Intern Med** v. 145, n. 1, p. 108-112, 1985.

ZIMMERMAN, L.; ALVESTRAND, A.; BERGSTRÖM, J. Elevated concentration of 5-hydroxytryptamine in ultrafiltrate of human liver vein plasma after infusion of aminoacids. **Acta Physiol Scand** v. 134, n. 3, p. 399-403, 1988.

ZUCCALÀ, A.; GAGGI, R.; ZUCCHELLI, A.; ZUCCHELLI, P. Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. **Clin Nephrol** v. 32, n. 5, p. 229-234, 1989

ANEXO 1
CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
1 - Rash malar	Eritema fixo sobre a região malar, tendendo a poupar os sulcos nasolabiais.
2 - Rash discóide	Lesões eritemato-papulares com cicatrização ceratótica e destruição folicular; cicatrizes atróficas.
3 - Fotossensibilidade	Lesões cutâneas decorrentes de reação anormal à luz solar, relatadas pelo paciente ou observadas pelo médico.
4 - Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, em geral indolor, observada pelo médico.
5 - Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, com dor, edema ou efusão.
6 - Serosite	Pleurite, diagnosticada por dor pleurítica, atrito pleural ou derrame pleural; pericardite, evidenciada por ECG, atrito ou derrame pericárdico.
7 - Anormalidade renal	Proteinúria persistente maior que 0,5g/dia ou presença de cilindrúria.
8 - Anormalidade neurológica	Convulsões ou psicose, excluídas causas secundárias.
9 - Anormalidade hematológica	Anemia hemolítica com reticulocitose, ou leucopenia menor que 4.000/mm ³ em 2 ou mais ocasiões, ou linfopenia menor que 1.500/mm ³ em 2 ou mais ocasiões; ou plaquetopenia menor que 100.000/mm ³ em 2 ou mais ocasiões, excluídas drogas que as poderiam causar.
10 - Anormalidade imunológica	Presença de célula LE ou anticorpos anti-dsDNA ou anti-Sm ou VDRL falso-positivo.
11- Anticorpos antinucleares	Títulos significativos por imunofluorescência em qualquer época e na ausência de drogas capaz de induzir lúpus.

FONTE: TAN et al., 1992.

ANEXO 2

ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Escore	Descrição	Definição
8	Convulsão	Início recente, excluir causas metabólicas, infecciosas ou relacionadas a drogas;
8	Psicose	Não desempenha normalmente as funções devido a distúrbio grave na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, lapsos de memória, empobrecimento intelectual, pensamento ilógico, comportamento bizarro-catatônico;
8	Síndrome orgânico-cerebral	Função mental alterada, com desorientação e diminuição das funções intelectuais. Inclui diminuição no nível de consciência com incapacidade de se concentrar ou prestar atenção à sua volta e pelo menos dois itens: falta de percepção, fala incoerente, insônia ou sonolência excessiva, aumento ou diminuição na atividade psicomotora. Excluir causas infecciosas, metabólicas ou relacionadas a drogas;
8	Visual	Alterações retinianas do LES: corpos citóides, hemorragias retinianas, exsudatos serosos, hemorragia coróide, neurite óptica;
8	Pares cranianos	Novo episódio de neuropatia sensitivo-motora envolvendo par craniano;
8	Cefaléia lúpica	Severa, persistente, não responde a analgesia;
8	A.V.C.	Nova síndrome, excluir arteriosclerose;
8	Vasculite	Ulceração - gangrena - nódulos dolorosos nas mãos, infartos periungueais, vasculite confirmada por biópsia ou angiograma;
4	Artrite	Mais que duas articulações com dor, calor, rubor;
4	Miosite	Dor ou fraqueza muscular proximal associada com elevação da CPK ou aldolase, alteração na eletromiografia ou padrão de miosite na biópsia muscular;
4	Cilindros	Hemáticos ou granulados;
4	Hematúria	Mais que 5 hemácias por campo, excluir litíase;
4	Proteinúria	Mais que 0,5 g de proteinúria de 24 h, novo episódio ou início recente de proteinúria de 24 h maior que 0,5 g;
4	Piúria	Mais que 5 leucócitos por campo, excluir infecção;
2	Rash malar	Novo episódio ou recorrência de rash inflamatório;

ANEXO 2 (continuação)

ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Escore	Descrição	Definição
2	Alopécia	Nova ou recorrente, perda de cabelo difuso-segmentar;
2	Membrana-mucosa	Novo episódio ou recorrência de úlceras orais ou nasais
2	Pleurisia	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame ou espessamento pleural;
2	Pericardite	Dor pericárdica com atrito ou derrame pericárdico confirmado pelo E.C.G. ou ecocardiograma;
2	Complemento diminuído	Decréscimo no CH50, C3 e C4 para valor menor que o limite inferior determinado pelo laboratório;
2	Aumento no anti-dsDNA	Aumento na positividade em mais que 25% pelo ensaio de Farr;
Escore total		Entrar com o valor para cada descrição do SLEDAI

FONTE: BOMBARDIER et al., 1992.

Anexo 3**TERMO DE CONSENTIMENTO PARA O PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL**

Eu, _____, abaixo assinado (a), com _____ anos de idade, _____ (profissão), portador(a) de lúpus eritematoso sistêmico, declara que foi plenamente informado(a) a respeito do procedimento a que vais ser submetido(a), tendo como responsável o Dr. Renato Valente de Almeida. O procedimento consiste na avaliação da função renal, estimulada pela infusão endovenosa de solução de aminoácidos, visando verificar se ela é capaz de reagir normalmente com aumento de sua capacidade funcional, verificando também a presença ou ausência de proteína na urina. O objetivo principal dos exames será documentar o comportamento da reserva funcional renal, da excreção urinária de albumina, de proteína transportadora do retinol urinária e de eletrólitos em pacientes com LES e doença renal incipiente ou subclínica. Declaro também que fui informado(a) a respeito dos possíveis riscos, que envolvem o desconforto e as complicações de punções venosas habituais eventuais náuseas durante a infusão endovenosa, sendo assegurado(a) de observação médica durante o procedimento.

Curitiba, _____ de _____ de 199__.

Assinatura do(a) Declarante

ANEXO 4 - DADOS CLÍNICOS E SOROLÓGICOS, PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE LÚPICA CLASSE I (OMS)

Paciente	Idade/Sexo	Ano diagnóstico	SLEDAI	C3 (mg/dl)	CH50 (U/l)	a-dsDNA
L.R.P.S.	43 / fem	1974	0	101	122	ñ.r.
E.F.R.	21 / fem	1994	2 - rash malar	119	90	ñ.r.
H.F.S.	50 / fem	1996	0	124	134	ñ.r.
média ± DP	38,0 ± 15,1		0,6 ± 0,6	118,14 ± 16,52	97,0 ± 22,3	

fem.= feminino, SLEDAI = índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico, C3 = fração C3 do complemento, CH50 = complemento hemolítico total, a-DNA = anticorpo anti-dsDNA.

ANEXO 5 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL, PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE LÚPICA CLASSE I (OMS)

Paciente	μ ALB (I) μ g/min	μ ALB (II) μ g/min	μ ALB (I) μ g/mg creat	μ ALB (II) μ g/mg creat	IFG (I) ml/min	IFG (II) ml/min	IFG (I) ml/min/1,73m	IFG(II) ml/min/1,73m
L.R.P.S.	103,59	655,83	115,1	864,72	150,5	148,05	174,7	171,9
E.F.R.	13,48	57,09	21,81	52,29	103,1	251,25	115,1	279,95
H.F.S.	7,54	7,215	9,36	7,015	134,37	182,175	140,88	191,0
média \pm DP	41,54 \pm 53,8	240,04\pm360,9	48,76 \pm 57,8	308,0 \pm 482,7	129,3 \pm 24,09	193,8\pm 52,6	143,56 \pm 29,8	216,9\pm56,2

Paciente	FeNa+ (I) %	FeNa+ (II) %	Natriurese (I) μ Eq/mg creat	Natriurese (II) μ Eq/mg creat	RBPu (I) μ g/ml	RBPu (II) μ g/ml
L.R.P.S.	0,2	1,45	59,392	337,655	0,028	0,0055
E.F.R.	0,37	5,81	87,54	1287,305	0,035	0,014
H.F.S.	0,5	0,6	112,13	160,345	0,030	0,0135
média \pm DP	0,367\pm0,15	1,277\pm0,61	86,35\pm26,39	261,76\pm91,37	0,031\pm0,036	0,011\pm0,0047

μ ALB (I) = microalbuminúria basal, μ ALB (II) = microalbuminúria pós-estimulação, IFG (I) = índice de filtração glomerular basal, IFG (II) = índice de filtração glomerular pós-estimulação, FeNa+ (I) = fração excretada de sódio basal, FeNa+ (II) = fração excretada de sódio pós estimulação, RBPu (I) = proteína transportadora do retinol urinária basal, RBPu (II)= proteína transportadora do retinol urinária pós-estimulação.

ANEXO 6 - DADOS CLÍNICOS E SOROLÓGICOS, PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE LÚPICA CLASSE IIA (OMS)

Paciente	Idade/Sexo	Ano diagnóstico	SLEDAI	C3 (mg/dl)	CH50 (U/l)	a-dsDNA
D.G.R	31/ fem	1995	0	111	76	ñ.r.
S.O.	18/ fem	1996	4 - <i>rash</i> malar dim. C3	47,3	147	ñ.r.
M.S.G.	42/ fem	1990	2 - <i>rash</i> malar	51,5	81	ñ.r.
D.R.G.L.	33/ fem	1996	2 - rash malar	117	128	ñ.r.
E.S.M.	67/ fem	1988	0	95,8	93,5	ñ.r.
D.A.L.	30/ fem	1996	4 - artrite	118	100	ñ.r.
J.A.	30/ fem	1994	0	71,3	98	ñ.r.
S.S.	24/ fem	1995	0	100	78	ñ.r.
M.R.L.P.	41/ fem	1993	0	116	145	ñ.r.
R.B.F.	33/ fem	1991	2 - dim. C3/CH50	34,2	20	ñ.r.
D.N.O.	27/ fem	1997	2 - dim. CH50	106	33	ñ.r.
R.S.	20/ fem	1995	2 - alopecia	128,2	60,5	ñ.r.
média ± DP	33,17±12,8		1,5±1,5	91,34±31,97	88,3±39,66	

fem.= feminino, SLEDAI = índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico, C3 = fração C3 do complemento, CH50 = complemento hemolítico total, a-dsDNA = anticorpo anti-dsDNA.

ANEXO 7 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL, PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE LÚPICA CLASSE IIA (OMS)

Paciente	μ ALB (I) μ g/min	μ ALB (II) μ g/min	μ ALB (I) μ g/mg creat	μ ALB (II) μ g/mg creat	IFG (I) ml/min	IFG (II) ml/min	IFG (I) ml/min/1,73m	IFG (II) ml/min/1,73m
D.G.R	5,63	3,575	6,865	3,526	137,0	139,85	146,0	149,35
S.O.	7,07	12,64	15,33	14,915	65,9	150,8	71,7	164,15
M.S.G.	4,68	5,79	4,68	5,505	89,3	209,8	95,9	225,5
D.R.G.L.	9,33	8,765	16,93	6,18	79,3	173,9	83,2	179,8
E.S.M.	36,90	184,91	54,66	232,05	84,1	122,85	94,7	138,0
D.A.L.	44,8	42,895	51,255	33,57	143,75	211,2	128,19	188,33
J.A.	5,81	20,105	9,049	19,315	91,78	174,36	87,25	165,73
S.S.	22,57	134,66	59,55	190,52	75,8	138,5	104,1	190,0
M.R.L.P.	46,04	92,965	71,49	48,745	106,87	329,05	120,83	372,055
R.B.F.	15,07	32,47	26,3	22,75	71,3	194	80,5	219,3
D.N.O.	0,34	2,25	0,618	3,037	78,6	129,5	84,9	139,5
R.S.	7,22	18,19	13,12	30,02	79,7	100,2	83,1	104,45
média \pm DP	17,06\pm16,36	46,6\pm59,4	27,7\pm24,5	50,84\pm76,7	91,95\pm29,97	172,8\pm60,4	98,36\pm22,4	186,35\pm67,9

μ ALB (I) = microalbuminúria basal, μ ALB (II) = microalbuminúria pós-estimulação, IFG (I) = índice de filtração glomerular basal, IFG (II) = índice de filtração glomerular pós-estimulação.

ANEXO 7 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL, PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE LÚPICA CLASSE IIA (OMS)

Paciente	FeNa+ (I) %	FeNa+ (II) %	Natriurese (I) $\mu\text{Eq/mg creat}$	Natriurese (II) $\mu\text{Eq/mg creat}$	RBPu (I) $\mu\text{g/ml}$	RBPu (II) $\mu\text{g/ml}$
D.G.R	0,6	2,94	140,853	683,945	0,040	0,0065
S.O.	0,7	1,0	139,56	247,895	0,054	0,0145
M.S.G.	0,7	1,35	151,12	320,74	0,029	0,007
D.R.G.L.	0,5	0,75	113,63	156,495	0,016	0,0135
E.S.M.	0,6	1,9	108,50	298,5	0,040	0,0085
D.A.L.	0,4	0,45	80,27	111,89	0,015	0,004
J.A.	0,76	0,735	150,46	174,03	0,011	0,002
S.S.	0,8	0,8	230,07	156,815	0,020	0,012
M.R.L.P.	0,4	0,1	96,56	59,306	0,018	0,0065
R.B.F.	1,2	0,65	207,97	141,95	0,010	0,0055
D.N.O.	0,9	1,6	195,83	221,14	0,018	0,0035
R.S.	1,0	5,2	209,09	595,53	0,020	0,007
média \pm DP	0,78\pm0,5	1,65\pm1,07	151,99\pm48,87	264\pm191,6	0,024\pm0,04	0,0075\pm0,0039

FeNa+ (I) = fração excretada de sódio basal, FeNa+ (II) = fração excretada de sódio pós estimulação, RBPu (I) = proteína transportadora do retinol urinária basal, RBPu(II)= proteína transportadora do retinol urinária pós-estimulação.

ANEXO 8 - DADOS CLÍNICOS E SOROLÓGICOS, PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE LÚPICA CLASSE IIB (OMS)

Paciente	Idade/Sexo	Ano diagnóstico	SLEDAI	C3 (mg/dl)	CH50 (U/l)	a-dsDNA
R.G.C.	28/fem	1993	0	113	85	ñ.r.
C.A.	34/ fem	1996	0	78,9	104	ñ.r.
V.S.A.	22/ fem	1994	2 - dim. C3/CH50	49	36	ñ.r.
I.A.C.	25/ fem	1996	2 - dim. C3	60,8	71	ñ.r.
M.W.R.	31/ fem	1989	2 - dim. C3	66,1	85	ñ.r.
S.T.S.	36/ fem	1990	2 - rash malar	95,3	82,5	ñ.r.
J.M.S.	39/masc	1987	2 - rash malar	75,6	64,5	ñ.r.
R.P.S.	29/ fem	1992	4 - artralgias	127	60	ñ.r.
J.B.A.	22/ fem	1996	0	91	10	ñ.r.
R.A.	29/ fem	1989	2 - anti-DNA +	104,7	83	1:4
média ± DP	29,6 ±5,7		1,6 ± 1,3	86,14±24,6	76,2±22,7	

fem.= feminino, SLEDAI = índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico, C3 = fração C3 do complemento, CH50 = complemento hemolítico total, a-dsDNA = anticorpo anti-dsDNA.

ANEXO 9 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL, PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE LÚPICA CLASSE IIB (OMS)

paciente	μ ALB (I) μ g/min	μ ALB (II) μ g/min	μ ALB (I) μ g/mg creat	μ ALB (II) μ g/mg creat	IFG (I) ml/min	IFG (II) ml/min	IFG (I) ml/min/1,73m	IFG (II) ml/min/1,73m
R.G.C.	13,74	25,66	12,37	23,86	139,0	99,99	143,0	100,06
C.A.	13,49	79,795	16,67	112,28	115,625	118,454	120,59	123,54
V.S.A.	67,34	61,135	80,26	91,165	119,78	108,99	144,91	131,86
I.A.C.	7,52	7,78	11,35	62,75	110,4	109,4	131,7	130,4
M.W.R.	25,81	98,045	28,64	136,69	100,17	94,445	111,80	105,405
S.T.S.	1,58	0,275	2,0	0,2485	113,0	211,5	119,4	222,5
J.M.S.	91,47	134,93	87,36	105,93	130,9	194,55	128	190,15
R.P.S.	85,12	108,105	106,82	118,205	135,7	185,7	106,82	118,205
J.B.A.	3,10	7,005	4,20	7,25	105,6	170,55	107,5	173,55
R.A.	7,35	35,45	10,35	17,23	71,9	253,75	76,8	271
média \pm DP	31,65\pm35,41	55,8\pm47,7	36,0\pm39,48	67,56\pm51,65	114,2\pm19,6	154,73\pm55,7	123,32\pm21,6	165,3\pm58,36

μ ALB (I) = microalbuminúria basal, μ ALB (II) = microalbuminúria pós-estimulação, IFG (I) = índice de filtração glomerular basal, IFG (II) = índice de filtração glomerular pós-estimulação.

ANEXO 9 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL,
PACIENTES COM GLOMERULONEFRITE LÚPICA CLASSE IIB (OMS)

paciente	FeNa+ (I) %	FeNa+ (II) %	Natriurese (I) $\mu\text{Eq/mg creat}$	Natriurese (II) $\mu\text{Eq/mg creat}$	RBPu (I) $\mu\text{g/ml}$	RBPu (II) $\mu\text{g/ml}$
R.G.C.	0,4	0,55	61,3	102,29	0,011	0,0045
C.A.	0,4	2,15	85,747	502,75	0,014	0,002
V.S.A.	0,6	0,8	128,07	185,78	0,057	0,0155
I.A.C.	0,4	8,55	95,345	499,305	0,010	0,02
M.W.R.	0,4	0,3	62,8	523,0	0,051	0,0085
S.T.S.	0,6	1,2	116,76	246,175	0,012	0,004
J.M.S.	0,6	0,75	115,40	149,265	0,018	0,0055
R.P.S.	0,4	0,8	106,10	233,72	0,012	0,005
J.B.A.	0,6	1,0	130,136	251,593	0,021	0,0065
R.A.	1,3	4,7	185,64	632,37	0,039	0,0055
média \pm DP	0,57\pm0,275	2,35\pm2,55	108,65\pm36,18	332,2\pm187,3	0,0245\pm 0,0039	0,059\pm 0,039

FeNa+ (I) = fração excretada de sódio basal, FeNa+ (II) = fração excretada de sódio pós estimulação, RBPu (I) = proteína transportadora do retinol urinária basal, RBPu (II)= proteína transportadora do retinol urinária pós-estimulação.

ANEXO 10 - DADOS CLÍNICOS, SOROLÓGICOS E DE BIÓPSIA RENAL EM PACIENTES COM AUMENTO PERCENTUAL NA RFR MAIOR QUE 10%

Paciente	Idade/Sexo	Ano diagnóstico	SLEDAI	C3 (mg/dl)	CH50 (U/l)	a-DNA	Biópsia renal
E.F.R.	21 / fem	1994	2 - rash malar	119	90	ñ.r.	classe I
H.F.S.	50 / fem	1996	0	124	134	ñ.r.	classe I
D.N.O.	27/ fem	1997	2 - dim. CH50	106	33	ñ.r.	classe IIA
S.O.	18/ fem	1996	4 - rash malar dim. C3	47,3	147	ñ.r.	classe IIA
M.S.G.	42/ fem	1990	2 - rash malar	51,5	81	ñ.r.	classe IIA
D.R.G.L.	33/ fem	1996	2 - rash malar	117	128	ñ.r.	classe IIA
E.S.M.	67/ fem	1988	0	95,8	93,5	ñ.r.	classe IIA
D.A.L.	30/ fem	1996	4 - artrite	118	100	ñ.r.	classe IIA
J.A.	30/ fem	1994	0	71,3	98	ñ.r.	classe IIA
S.S.	24/ fem	1995	0	100	78	ñ.r.	classe IIA
M.R.L.P.	41/ fem	1993	0	116	145	ñ.r.	classe IIA
R.B.F.	33/ fem	1991	2 - dim. C3/CH50	34,2	20	ñ.r.	classe IIA
S.T.S.	36/ fem	1990	2 - rash malar	95,3	82,5	ñ.r.	classe IIB
J.M.S.	39/masc	1987	2 - rash malar	75,6	64,5	ñ.r.	classe IIB
R.P.S.	29/ fem	1992	4 - artralgias	127	60	ñ.r.	classe IIB
R.A.	29/ fem	1989	2 - anti-DNA +	104,7	83	1:4	classe IIB
J.B.A.	22/ fem	1996	0	91	106	ñ.r.	classe IIB
média±DP	32,9±11,96		1,7±1,4	96,2±29,4	85,22±34,2		

fem.= feminino, SLEDAI = índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico, C3 = fração C3 do complemento, CH50 = complemento hemolítico total, a-DNA = anticorpo anti-dsDNA.

ANEXO 11 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL EM PACIENTES COM AUMENTO PERCENTUAL NA RFR MAIOR QUE 10%

Paciente	μ ALB (I) μ g/min	μ ALB (II) μ g/min	μ ALB (I) μ g/mg creat	μ ALB (II) μ g/mg creat	IFG (I) ml/min	IFG (II) ml/min	IFG (I) ml/min/1,73m	IFG (II) ml/min/1,73m
E.F.R.	13,48	57,09	21,81	52,29	103,1	251,25	115,1	279,95
H.F.S.	7,54	7,215	9,36	7,015	134,37	182,175	140,88	191,0
D.N.O.	0,34	2,25	0,618	3,037	78,6	129,5	84,9	139,5
S.O.	7,07	12,64	15,33	14,915	65,9	150,8	71,7	164,15
M.S.G.	4,68	5,79	4,68	5,505	89,3	209,8	95,9	225,5
D.R.G.L.	9,33	8,765	16,93	6,18	79,3	173,9	83,2	179,8
E.S.M.	36,90	184,91	54,66	232,05	84,1	122,85	94,7	138,0
D.A.L.	44,8	42,895	51,255	33,57	143,75	211,2	128,19	188,33
J.A.	5,81	20,105	9,049	19,315	91,78	174,36	87,25	165,73
S.S.	22,57	134,66	59,55	190,52	75,8	138,5	104,1	190,0
M.R.L.P.	46,04	92,965	71,49	48,745	106,87	329,05	120,83	372,055
R.B.F.	15,07	32,47	26,3	22,75	71,3	194	80,5	219,3
S.T.S.	1,58	0,275	2,0	0,2485	113,0	211,5	119,4	222,5
J.M.S.	91,47	134,93	87,36	105,93	130,9	194,55	128	190,15
R.P.S.	85,12	108,105	106,82	118,205	135,7	185,7	106,82	118,205
J.B.A.	3,10	7,005	4,20	7,25	105,6	170,55	107,5	173,55
R.A.	7,35	35,45	10,35	17,23	71,9	253,75	76,8	271
média \pmDP	22,7\pm27,69	50,3\pm50,3	31,54\pm32,19	50,82\pm67,55	97,83\pm24,96	187,97\pm54,1	103,97\pm23,3	201,08\pm60,96

μ ALB (I) = microalbuminúria basal, μ ALB (II) = microalbuminúria pós-estimulação, IFG (I) = índice de filtração glomerular basal, IFG (II) = índice de filtração glomerular pós-estimulação.

ANEXO 11 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL EM PACIENTES COM AUMENTO PERCENTUAL NA RFR MAIOR QUE 10%

Paciente	FeNa+ (I) %	FeNa+ (II) %	Natriurese (I) $\mu\text{Eq/mg creat}$	Natriurese (II) $\mu\text{Eq/mg creat}$	RBPu (I) $\mu\text{g/ml}$	RBPu (II) $\mu\text{g/ml}$
E.F.R.	0,37	5,81	87,54	1287,305	0,035	0,014
H.F.S.	0,5	0,6	112,13	160,345	0,030	0,0135
D.N.O.	0,9	1,6	195,83	221,14	0,018	0,0035
S.O.	0,7	1,0	139,56	247,895	0,054	0,0145
M.S.G.	0,7	1,35	151,12	320,74	0,029	0,007
D.R.G.L.	0,5	0,75	113,63	156,495	0,016	0,0135
E.S.M.	0,6	1,9	108,50	298,5	0,040	0,0085
D.A.L.	0,4	0,45	80,27	111,89	0,015	0,004
J.A.	0,76	0,735	150,46	174,03	0,011	0,002
S.S.	0,8	0,8	230,07	156,815	0,020	0,012
M.R.L.P.	0,4	0,1	96,56	59,306	0,018	0,0065
R.B.F.	1,2	0,65	207,97	141,95	0,010	0,0055
S.T.S.	0,6	1,2	116,76	246,175	0,012	0,004
J.M.S.	0,6	0,75	115,40	149,265	0,018	0,0055
R.P.S.	0,4	0,8	106,10	233,72	0,012	0,005
J.B.A.	0,6	1,0	130,136	251,593	0,021	0,0065
R.A.	1,3	4,7	185,64	632,37	0,039	0,0055
média \pmDP	0,696\pm 0,268	1,475\pm 1,946	139,16\pm 47,76	308.87\pm285,8	0,054\pm0,04	0,0076\pm0,053

FeNa+ (I) = fração excretada de sódio basal, FeNa+ (II) = fração excretada de sódio pós estimulação, RBPu (I) = proteína transportadora do retinol urinária basal, RBPu (II)= proteína transportadora do retinol urinária pós-estimulação.

ANEXO 12 - DADOS CLÍNICOS, SOROLÓGICOS E DE BIÓPSIA RENAL EM PACIENTES COM AUMENTO PERCENTUAL NA RFR MENOR QUE 10%

Paciente	Idade/Sexo	Ano diagnóstico	SLEDAI	C3 (mg/dl)	CH50 (U/l)	a-DNA	Biópsia renal
L.R.P.S.	43 / fem	1974	0	101	122	ñ.r.	classe I
D.G.R	31/ fem	1995	0	111	76	ñ.r.	classe II A
I.A.C.	25/ fem	1996	2 - dim. C3	60,8	71	ñ.r.	classe II B
M.W.R.	31/ fem	1989	2 - dim. C3	66,1	85	ñ.r.	classe II B
R.G.C.	28/fem	1993	0	113	85	ñ.r.	classe II B
C.A.	34/ fem	1996	0	78,9	104	ñ.r.	classe II B
V.S.A.	22/ fem	1994	2 - dim.C3/CH50	49	36	ñ.r.	classe II B
média ± DP	30,7±6,8		0,9±1,1	82,8±25,7	82,71±26,9		

fem.= feminino, SLEDAI = índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico, C3 = fração C3 do complemento, CH50 = complemento hemolítico total, a-DNA = anticorpo anti-dsDNA.

ANEXO 13 - PROTOCOLO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL EM PACIENTES COM AUMENTO PERCENTUAL NA RFR MENOR QUE 10%

Paciente	μ ALB (I) μ g/min	μ ALB (II) μ g/min	μ ALB (I) μ g/mg creat	μ ALB (II) μ g/mg creat	IFG (I) ml/min	IFG (II) ml/min	IFG (I) ml/min/1,73m	IFG (II) ml/min/1,73m
L.R.P.S.	103,59	655,83	115,1	864,72	150,5	148,05	174,7	171,9
D.G.R	5,63	3,575	6,865	3,526	137,0	139,85	146,0	149,35
I.A.C.	7,52	7,78	11,35	62,75	110,4	109,4	131,7	130,4
M.W.R.	25,81	98,045	28,64	136,69	100,17	94,445	111,80	105,405
R.G.C.	13,74	25,66	12,37	23,86	139,0	99,99	143,0	100,06
C.A.	13,49	79,795	16,67	112,28	115,625	118,454	120,59	123,54
V.S.A.	67,34	61,135	80,26	91,165	119,78	108,99	144,91	131,86
média \pm DP	33\pm37,32	133,12\pm 233,3	38,75\pm 42,04	184,99\pm 303,39	124,64\pm 17,95	117,02\pm 20,09	130,14\pm 24,75	130,36\pm 24,75

Paciente	FeNa+ (I) %	FeNa+ (II) %	Natriurese (I) μ Eq/mg creat	Natriurese (II) μ Eq/mg creat	RBPu (I) μ g/ml	RBPu (II) μ g/ml
L.R.P.S.	0,2	1,45	59,392	337,655	0,028	0,0055
D.G.R	0,6	2,94	140,853	683,945	0,040	0,0065
I.A.C.	0,4	8,55	95,345	499,305	0,010	0,02
M.W.R.	0,4	0,3	62,8	523,0	0,051	0,0085
R.G.C.	0,4	0,55	61,3	102,29	0,011	0,0045
C.A.	0,4	2,15	85,747	502,75	0,014	0,002
V.S.A.	0,6	0,8	128,07	185,78	0,057	0,0155
média \pm DP	0,43\pm 0,137	2,789\pm 2,75	90,5\pm 33,1	404,87\pm 205,9	0,048 \pm 0,046	0,007\pm 0,049

μ ALB (I) = microalbuminúria basal, μ ALB (II) = microalbuminúria pós-estimulação, IFG (I) = índice de filtração glomerular basal, IFG (II) = índice de filtração glomerular pós-estimulação, FeNa+ (I) = fração excretada de sódio basal, FeNa+ (II) = fração excretada de sódio pós estimulação, RBPu (I) = proteína transportadora do retinol urinária basal, RBPu (II) = proteína transportadora do retinol urinária pós-estimulação.